FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LÉON MOUSSEAU

Né à Angers le 6 Mars 1899

Ex-interne de l'Hôtel-Dieu d'Angers. — Lauréat de l'Ecole de Médecine d'Angers

LA MALADIE

DE

HODGKIN-STERNBERG

(Lymphogranulomatose maligne)

A propos de six observations inédites

Président : M. SERGENT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1926

LE DOYEN : M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N....
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N....
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRE	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentᵉ.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
RETTERER	Histologie.

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.
LEREBOULLET..	Clinique médicale infantile.

MM.	
LÉRI	Clinique médicale.
LŒPER.....	Clinique médicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
RATHERY	Clinique médicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.

V. CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLET-BERT.....	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

Témoignage de profonde affection

A mon Frère

A mes Oncles

MM. les Docteurs LEPAGE et MARTIN-DESCHAMPS

A mes camarades d'Internat
de l'Hôtel-Dieu d'Angers

Meis et amicis

A mon Président de Thèse

M. le Professeur SERGENT

Professeur de Clinique propédeutique
Médecin de l'Hôpital La Charité
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre thèse.

À mes Maîtres de la Faculté de Médecine
de Paris

À M. le Docteur BOQUEL

Professeur de Clinique obstrétricale
Directeur de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie
d'Angers
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

À M. le Docteur DÉNÉCHAU

Professeur de Clinique Médicale
à l'Hôtel-Dieu d'Angers

À mes Maîtres
de l'Hôtel-Dieu et de l'Ecole de Médecine
d'Angers

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder ce travail, nous tenons à remercier tous ceux qui, par leurs enseignements et leurs exemples, nous ont conduit au terme de nos études médicales.

M. le Docteur DÉNÉCHAU, professeur de Clinique Médicale à l'Hôtel-Dieu d'Angers, nous reçut d'abord comme externe dans son service d'enfants, puis comme interne dans son service de Clinique et fut toujours, pour nous, un maître plein de bienveillance. Au cours de ce dernier stage, nous avons bénéficié chaque jour de ses leçons au lit du malade et de l'entrain au travail qu'il sait communiquer à son entourage. C'est à cette époque qu'il nous donna l'idée de cette thèse à propos de deux cas auxquels il nous permit de joindre de très intéressantes observations personnelles. En mettant à notre disposition son expérience et ses livres, il a grandement facilité notre tâche. Nous le prions de bien vouloir agréer l'hommage de notre sincère et vive gratitude.

Nos remerciements vont également à M. le Docteur PAPIN, Professeur d'Histologie à l'Ecole de Médecine

d'Angers, qui nous aida de ses conseils, ainsi qu'à MM. les Docteurs FRUCHAUD, LHOSTE, LARGET-PIET, MANDROUX, LATHRILLE, qui nous ont permis de compléter certaines de nos observations.

C'est avec émotion, enfin, que nous évoquons la mémoire de nos deux premiers maîtres, aujourd'hui disparus, MM. les Professeurs MONPROFIT et THIBAULT, auxquels nous adressons ici l'hommage de notre souvenir reconnaissant.

INTRODUCTION & HISTORIQUE

S'il est dans la pathologie des organes hématopoïétiques, un point resté jusqu'ici vague et imprécis, c'est bien à coup sûr la lymphogranulomatose, appelée encore maladie de Hodgkin ou maladie de Sternberg. L'on peut dire, avec le Professeur Ménétrier, qu'elle sort à peine « du cahos des hypertrophies ganglionnaires aleucémiques ». Il paraît osé, a priori, d'aborder un tel sujet si controversé et qui a suscité déjà tant de travaux. Le hasard a voulu qu'en une année, deux cas de maladie de Hodgkin fussent suivis et étudiés par nous, l'un au cours d'un remplacement, l'autre pendant notre année d'internat dans le Service de Clinique Médicale d'Angers. Un autre, dans ce même service et à la même époque, présenta des ganglions multiples, indolores, avec hépato-splénomégalie, sans état leucémique et parut être atteint de la même affection, jusqu'au jour où un examen histologique démontra la nature tuberculeuse d'un glanglion prélevé à l'autopsie. Ces trois cas nous incitèrent à une étude attentive de la question et nous ont conduit tout naturellement à en faire le sujet de notre thèse inaugurale. Nous avons pu d'ailleurs, grâce à l'obligeance de nos Maîtres, MM. les Professeurs DENÉCHAU et PAPIN, leur adjoindre cinq autres

cas inédits dont trois purent être étudiés directement par nous. A l'aide de ces faits, nous appuyant sur les travaux récents, nous essaierons de dire quel est l'état actuel de la question au point de vue clinique, anatomo-pathologique et thérapeutique.

Nous ne saurions faire ici l'historique complet de cette maladie que le lecteur trouvera exposée tout au long dans la thèse récente de Prieur (Paris, 1924). Nous nous contenterons de schématiser les diverses phases par lesquelles a passé, avant de parvenir jusqu'à nous, la lymphogranulomatose maligne que l'on a nommée encore granulomatose, granulome malin, maladie de Hodgkin-Sternberg, adénie éosinophilique prurigène.

Trois périodes peuvent se distinguer. Pendant la première, que l'on pourrait qualifier de pré-histologique, la maladie de Hodgkin, qui ne portait pas encore le nom de lymphogranulomatose, est décrite cliniquement et bien souvent confondue avec des maladies voisines. Son histoire est étroitement liée pendant cette période à celle de la leucémie. Hodgkin, en 1832, rapprochant pour la première fois l'hypertrophie des ganglions et celle de la rate, groupe sept observations finissant par la cachexie, mais dont la lecture prouve actuellement les natures diverses. Ceci ne doit point surprendre, puisque c'est en 1845 seulement que l'examen du sang permit à Bénett de décrire la « leucocytémie » et que Wilks parlait des hypertrophies ganglionnaires sans modification du sang. Un peu plus tard, Conhnheim créa le mot de pseudo-leucémie, et Trousseau fit une description, restée célèbre, des adénies. Ces deux termes firent fortune, et bien que dès cette

époque de nombreux travaux mettent en évidence des étiologies diverses, on se contente pendant une longue période du diagnostic de pseudo-leucémie ou d'adénie, englobant la plupart des cas d'hypertrophie ganglionnaire aleucémique. Trois opinions partagent cependant les auteurs; la pseudo-leucémie est considérée comme du cancer, en Allemagne principalement, d'autres la considèrent comme une manifestation tuberculeuse, enfin en France Guillermet et Bard pensent à la possibilité d'une infection banale.

En 1898, s'ouvre une seconde période; non point que la lymphogranulomatose prenne corps définitivement, mais on possède désormais une base sur laquelle reposent des travaux riches de résultats. C'est à cette date, en effet, que Sternberg, dans le Laboratoire de Paltauf, décrit une cellule spéciale, appelée depuis cellule de Sternberg, à propos d'un cas qu'il nommait « tuberculose atypique évoluant sous le masque de la pseudo-leucémie ». Il insistait, d'une part, sur le caractère inflammatoire histologique des lésions ganglionnaires et, d'autre part, sur la présence de grandes cellules anormales, à « noyau coloré, rond, ovale ou lobé ». Paltauf et Sternberg ont rapproché ces lésions de celles qu'on observe dans le tissu dit de granulation, et quelques années après le terme de granulomatose maligne était créé par Benda. Ces données histologiques sont toujours considérées comme exactes, seule leur interprétation a quelque peu changé : en 1901, Reed et Longcope décrivent des lésions de Sternberg à l'état de pureté sans trace de tubercoluse et, en 1909, Sternberg reconnaît lui-même qu'il fut trop affirmatif.

Avec Froenkel et Much on parle de para-tuberculose; avec Maffuci, Combemale, Pierre Delbet, Fabian, on incrimine tour à tour le streptocoque, le staphylocoque, un bacille spécial, la syphilis même; les Américains décrivent le corinébactérium Hodgkini, enfin, en 1923, Lorrain et Rendu trouvent dans un ganglion suppuré un bacille voisin du groupe typhique, mais ils font des réserves concernant une infection secondaire possible. En résumé, rien de précis pour l'étiologie.

Au point de vue histologique, les travaux de Lacronique, de Rieux, de Favre, de Colrat, séparent nettement la lymphogranulomatose maligne des autres lymphadénies aleucémiques.

Enfin depuis ces dernières années, une troisième tendance se manifeste qui réagit contre une classification reposant uniquement, ainsi qu'on l'a dit, « sur la fine pointe de la cytologie » et créant des cadres à l'excès. Les observations sont de plus en plus nombreuses, on étudie des types cliniques avec Favre, Colrat, Ribadeau-Dumas, Minet, Robert Clément, Nanta, Sicard, Belot, Louste. Harvier insiste sur le type des courbes fébriles. Enfin Fabre et Colrat, Gastinel, Reilly et Potez, Louis Berger, en des revues générales, démontrent l'utilité de conjuguer étroitement les méthodes cliniques et expérimentales (biopsie, inoculation, recherche de parasites); ils arrivent à cette conclusion : que la lymphogranulomatose est « aux frontières indécises de l'inflammation et de la néoplasie » et « qu'elle pose un des problèmes les plus passionnants de la pathologie générale, celui du rôle possible d'un virus dans le déterminisme de certaines tumeurs malignes ».

SYMPTOMATOLOGIE

La lymphogranulomatose maligne débute de règle d'une façon insidieuse mais avec une symptomatologie essentiellement variable. L'on peut dire d'une façon générale que l'on s'aperçoit tardivement de son existence, soit que le malade ait négligé de consulter à propos de quelques glandes, pour lui sans importance, soit que le médecin ait été orienté, nous verrons combien facilement, vers une tuberculose possible. Deux modes de début semblent dominer : *la tuméfaction des ganglions superficiels, le prurit.*

Cette *tumefaction ganglionnaire* est habituellement cervicale, légère (observations 1, 3, 5 et 6) et n'intéresse que quelques ganglions, tantôt sous-maxillaires, tantôt dans la région mastoïdienne et plus souvent la partie inférieure de la chaîne carotidienne. Beaucoup plus rarement le malade vient consulter pour une adénopathie légère, aux aines, aux aisselles, au cou, sans pouvoir spécifier exactement par quel point elle a débuté (observation 6). Le prurit initial est également fréquent. Il est ordinairement généralisé, parfois localisé. Nous l'avons observé au niveau des mains (observation 2) où il s'accompagnait de

durillons rouges, apparaissant au moindre travail, au niveau des jarrets (observation 4); chez ce sujet il se généralisa rapidement et semble être resté l'unique symptôme de l'affection pendant deux années. Ce prurit s'accompagne souvent de lésion de grattage et simulera parfois la gale. A côté de ces modes de début, l'on trouve signalés des phénomènes de compression médiastinale, d'une façon non exceptionnelle; un épanchement pleural (cas de Ménétrier). Parfois ce sera au contraire l'atteinte de l'état général, un amaigrissement progressif, accompagné de dyspnée, de toux, qui simuleront une tuberculose. Mais au bout d'une période plus ou moins longue, l'adénopathie se généralise, les symptômes se groupent : la période d'état est constituée.

Favre et Colrat, insistant sur l'union de trois symptômes dans la maladie de Hodgkin, ont proposé de la nommer « adénie éosinophilique prurigène ». De fait, nous devons reconnaître comme signes essentiels de la maladie : *l'adénopathie avec splénomégalie; le prurit et les manifestations cutanées; le syndrome hématologique;* nous y ajouterons les *variations thermiques*, sur l'importance desquelles nous insistons. *L'adénopathie* est le symptôme principal constant. Elle paraît parfois manquer parce qu'elle est profonde, mais elle existe toujours. Le malade se présente avec des paquets ganglionnaires déjà multilocalisés, aux aisselles, au cou, parfois aux aines (observations 1, 2, 3, 4, 5, 6); souvent même on découvre de petits ganglions situés en des endroits rares, dans la région rétro-auriculaire (observation 1), sus-épitrocléenne (observation 1). Les ganglions atteignent leur plus gros

volume aux points d'élection habituels, au cou, donnant parfois l'aspect proconsulaire (observation 2) et à la racine des membres : région inguinale, axillaire, sus-claviculaire, triangle de Scarpa. Ils sont alors groupés en masses polylobées, assez mobiles, puis ils arrivent à se caler réciproquement et finissent par former un bloc qui peut atteindre parfois le volume d'une tête de nouveau-né (Berger). Ils ne sont pas fluctuants, mais mollasses au début (observation 3), ils deviennent dans la suite d'une « dureté ligneuse » caractéristique (cas 1, 2, 4, 5, 6). Ils sont d'abord mobiles sur les plans profonds, puis finissent par y contracter des adhérences; par contre, ils sont, en général, très mobiles sous la peau. A l'exception d'un cas publié par Lorrain et Rendu, on n'a jamais observé d'ulcération ou de ramollissement. Deux de nos cas (5 et 6), ayant un début sub-aigu de maladie de Hodgkin, semblent également échapper à la règle, nous les discuterons ultérieurement. Fréquemment l'adénopathie semble longtemps cantonnée en un point, en particulier à la région cervicale (observation 3). Gonzalès d'Azevedo signale un cas où pendant huit mois un petit ganglion sus-claviculaire fut la seule manifestation de la maladie. En général, l'adénopathie est toujours plus étendue qu'on ne le supposerait à première vue; un examen plus approfondi fait découvrir de petites masses ganglionnaires fort éloignées du point qui attira l'attention et une radioscopie montre parfois une importante adénopathie profonde (observations 1 et 3). Ces adénopathies profondes se révèlent cliniquement d'une façon parfois tardive, parfois précoce, par des symptômes de compression, qui prenant le pas sur les autres symp-

tômes, réalisent de véritables types cliniques sur lesquels nous reviendrons. Nous ne ferons ici que les énumérer : ce sont des syndromes médiastinaux, surtout marqués par une toux sèche, quinteuse, extrêmement précoce (observations 1, 2, 3, 6) ; des symptômes douloureux à type de radiculalgies (observation 1) ; des œdèmes localisés à un membre, pouvant présenter l'aspect éléphantiasique (observation 6), enfin des compressions nerveuses pouvant se traduire par des troubles moteurs (observation 2), paraplégie ou trophiques (observation 1, syndrome de Claude Bernard-Horner).

La *splénomégalie* est un symptôme qui généralement va de pair avec l'adénopathie, mais qui pourtant peut faire défaut pendant toute la durée de l'évolution. La rate, dans la maladie de Hodgkin, est grosse, mais n'atteint jamais les énormes dimensions des rates leucéniques. Elle déborde légèrement à la palpation et souvent même n'est que percutable. Dans trois de nos observations elle répondait à ce type (observation 2, 4, 6) ; dans deux elle manquait (observation 3 et 5). Mais dans l'observation 1, elle était palpable et présentait à la percussion 12 centimètres × 8. Legrand (Lille) signale un cas d'hypersplénomégalie considérable, mais transitoire, et coïncidant avec une exacerbation des réactions ganglionnaires et générales. L'hépatomégalie est seulement fréquente ; le foie présente alors un bord dur dépassant les fausses côtes de deux ou trois travers de doigt (observations 1, 2, 6).

Le prurit, très important quand il existe, n'est cependant point pathognomonique. Il manque d'ailleurs souvent et nous ne le retrouvons pas dans notre observation 1,

confirmée pourtant par une biopsie. Holding et Brown ont insisté sur l'importance de ce qu'ils ont appelé le prurigo idiopathique, comme prodrome des lymphadénies en général, et Dubreuilh a décrit toutes les manifestations cutanées que nous allons étudier sous le terme générique de « prurigo lymphadénique ». Il semble pourtant aujourd'hui que ce soit dans la maladie de Hodgkin qu'elles soient le plus accusées (Kreibich). *Le prurit* est souvent précoce, intense, surtout la nuit, provoquant l'insomnie (observations 2 et 4) et rebelle aux traitements habituels. Souvent aussi il apparaît au cours de la maladie, survient et cesse brusquement, ayant duré un laps de temps variable, quelques jours, une semaine, un mois et plus. Il nous a semblé coïncider avec une poussée ganglionnaire et une aggravation de l'état général (observation 6). Il est généralisé ou localisé. Nous l'avons observé aux mains, à la poitrine, aux jambes.

Ce prurit se présente rarement seul. Il est accompagné de *manifestations cutanées variées* que Nanta ramène à quelques types principaux : 1° des infiltrations diffuses portant fréquemment sur la face, d'aspect parfois rouge brun; 2° de l'érythrodermie diffuse ou exfoliatrice; 3° des placards eczématiformes (Riegler); 4° des exanthèmes bulleux ou vésiculeux. Dans l'observation 4, ce fut le tableau d'une érythrodermie exfoliatrice généralisée. Ce fut une érythrodermie localisée à la peau de l'abdomen, dans l'observation 6, avec infiltration diffuse et sensation de carton au pincement; ce malade présentait, en outre, un placard eczématiforme du flanc gauche. Dans un autre cas nous relevons l'apparition de durillons prurigineux

saillants provoqués par le maniement des outils. Notons enfin que d'une façon générale la peau présente une sécheresse marquée et une alopécie fréquente du pénil et des aisselles (observation 4). Diverses interprétations ont été données à ces lésions, Milian a rapproché le prurigo lymphadénique du prurit tabétique. Actuellement toutes ces manifestations cutanées sont considérées comme des toxicodermies (Darier). Cette hypothèse est basée sur une observation de Blastko où le prurit disparut après l'extirpation d'un paquet ganglionnaire et reparut au moment d'une récidive. Pour nous, il nous semble que ces phénomènes cutanés, souvent inconstants, semblent annoncer une poussée évolutive (observations 2, 4, 6) ; dans ces trois cas, le processus morbide fut grave et la valeur pronostique du prurit y paraît aussi importante que sa valeur diagnostique.

A côté de ces manifestations cutanées existent souvent des lésions d'un ordre tout différent que Gugenheim appelle *lésions cutanées spécifiques* de la lymphogranulomatose et qui surviennent généralement à une phase avancée de la maladie. Ce sont des *nodules* variant de la grosseur d'une lentille à celle d'une noix. Ils sont nombreux mais non généralisés; nous en avons trouvé principalement dans la région mammaire et sur les faces latérales du thorax (observations 4 et 5). Ces nodosités ne sont point des ganglions sous-cutanés superficiels; elles intéressent les téguments mêmes. Elles sont dures, saillantes, souvent douloureuses et fréquemment, à leur niveau, la peau prend une coloration brun rouge ou violacée. Elles s'ulcèrent rarement; pourtant dans une cas contrôlé

par une biopsie, Grosz les vit se ramollir et donner issue à un liquide séro-sanguinolent. Dans deux cas nous avons observé ces nodules brun rouge, apparus tardivement. Ils devinrent noirâtres en leur centre et s'ulcérèrent par un processus de sphacèle (observations 5 et 6).

Le *syndrome hématologique :* nous substituons ce terme au seul mot d'éosinophilie. Ce symptôme est en effet fréquent mais n'est peut-être pas le plus constant et c'est d'une vue d'ensemble de l'examen hématologique que nous tirons les renseignements les plus précieux. Trois ordres de faits y sont mis en valeur : 1° une anémie peu accusée; 2° une leucocytose légère comprenant une polynucléose neutrophile presque constante et une éosinophilie seulement fréquente; 3° une diminution des lymphocytes.

Il est rare que *l'anémie* soit considérable. Le nombre des globules rouges est ordinairement supérieur à 3.000.000 et n'atteindrait ce chiffre qu'à la période ultime (Prieur). Ordinairement il est supérieur à 4.000.000 (Rieux). Nos observations 1, 2, 3, 5, 6 répondent à cette règle. Le taux de l'hémoglobine s'abaisse parallèlement à la diminution globulaire, parfois un peu plus, dit Rieux. La valeur globulaire est généralement inférieure à l'unité. Enfin il est très rare de découvrir des hématies nuclées ou déformées. Colrat et Fabian ont constaté une augmentation du nombre des hématoblastes.

La leucocytose, comme l'anémie, est légère. Le nombre total des globules blancs ne dépasse que très rarement 25.000 au millimètre cube et l'on ne trouve que d'une façon exceptionnelle et fugace des leucocytes anormaux.

Enfin il ne semble pas exister de rapports entre la leucocytose et l'intensité du processus morbide (Prieur). Dans deux cas graves, nous avons observé les chiffres de 33.000 (observation 1), et de 9.300 (observation 2); le premier est encore vivant tandis que le second a évolué rapidement vers la cachexie et la mort. La maladie de Hodgkin, par ses caractères, s'oppose donc nettement aux leucémies.

La *polynucléose neutrophile* semble être l'élément hématologique constant au cours d'une lymphogranulomatose. Cette neutrophilie atteint ordinairement 80 % environ, plus rarement des chiffres supérieurs, on a signalé 98 %. Quelquefois enfin elle est à peine marquée et Rieux prétend qu'elle manque notamment dans les formes aigües à type sarcomateux. Dans un cas nous avons trouvé 90 % et 59 % dans un autre où l'éosinophilie était considérable (observation 3). En général, il semble que l'importance que Noegli et Fabian attribuent à ce symptôme soit méritée; il est une des caractéristiques de la maladie de Sternberg. L'éosinophilie a été considérée, nous l'avons vue, comme le principal des signes hématologiques. Dans leurs observations, Favre et Colrat prétendent l'avoir trouvée d'une façon constante. Le nombre des éosinophiles variait entre 3 et 10 %. Certains auteurs pourtant se sont élevés contre cette opinion. De fait, dans la littérature on trouve de nombreuses observations dans lesquelles le chiffre des éosinophiles ne dépasse pas 1 à 2 %. Dans deux cas nous avons constaté 1 % (observation 2), 2 % (observation 6), par contre, 13 %, 18 % (observations 1 et 3). Il ne faut pas conclure de là que ce symptôme n'ait aucune valeur. Tout ce qu'on peut dire, c'est qu'il peut manquer à un

moment donné et qu'il ne faut pas se contenter d'un seul examen de sang pour établir la fiche hématologique d'une maladie qui, nous le verrons, procède par poussées et où les décharges leucocytaires doivent être essentiellement transitoires. Favre et Colrat sont les premiers à reconnaître aujourd'hui que l'éosinophilie sanguine peut être passagère « on la trouve, ajoutent-ils, notamment dans le cours des périodes fébriles; elle est d'ailleurs moins importante que l'éosinophilie tissulaire ».

Le nombre des *lymphocytes*, quelquefois voisin de la normale 27 %, est habituellement *abaissé*. Dans trois cas (1, 2, 3) nous avons trouvé un chiffre voisin de 17 % et 6 % dans l'observation 4. Les grands mononucléaires sont plus ou moins nombreux; nous n'avons jamais observé plus de 5 %. Pour Rieux la monocytose serait habituellement marquée et il lui attribue une valeur égale à l'éosinophilie. Quelques auteurs signalent en outre des réactions myéloïdes extrêmement fugaces, que nous notons dans le premier examen de sang de l'observation I.

La courbe thermique est un symptôme essentiel; la lymphogranulomatose maligne est, en effet, une affection fébrile. Trousseau mentionne, au cours de l'adénie, la fréquence de la fièvre et, en 1887, Pel et Ebstein, décrivant une fièvre récurrente chronique avec anémie, splénomégalie, ont vraisemblablement observé des cas de granulomatose maligne. Actuellement les auteurs s'accordent pour penser « qu'il n'existe pas un seul cas où la maladie de Hodgkin ait évolué sans entraîner de modification thermiques marquées », mais, comme l'éosinophilie, la température devra être recherchée systématiquement parce

qu'elle procède par poussées irrégulières. Des trois types de courbe thermique décrits dans la maladie de Hodgkin, le *type intermittent* ou récurrent, encore appelé « fièvre à rechutes », est en effet le plus fréquent. Fabian et Guggenheim estiment qu'il existe dans presque la moitié des cas. La fièvre survient par poussées successives pouvant durer quinze, vingt jours; elle atteint progressivement 38°. 39°, quelquefois 40° comme l'a signalé Reilly; elle reste quelques jours en plateau puis retombe à la normale, le plus fréquemment en lysis. Elle reste aux environs de 37° de deux ou trois jours à un mois, parfois beaucoup plus longtemps, et le cycle recommence, L'examen d'une feuille de température révèle donc, outre les variations quotidiennes, une série d'ondulations de durée irrégulière et irrégulièrement espacées, qu'Harvier a pu rapprocher de celles qu'on observe dans la fièvre de Malte. Il faut remarquer, cependant que ce type « pseudo-ondulant » présente des oscillations beaucoup plus irrégulières que dans la mélytococcie (observation 2).

Le *type rémittent* à grandes oscillations, simulant la fièvre hectique des bacillaires, est plus rare. Le *type continu* à petites oscillations au voisinage de 38°, 39°, représenterait seulement le sixième des cas. Ces différents types fébriles peuvent se rencontrer, se mélanger au cours d'une même évolution. On a pu même signaler quelques cas apyrétiques, qui présentèrent cependant de la température à la phase terminale. On devra donc rechercher ce symptôme méthodiquement, en se rappelant que le malade peut se trouver dans une période d'apyrexie d'une durée essentiellement variable.

En résumé de tous ces symptômes le plus constant est, à coup sûr, l'adénopathie; si elle peut régresser en période de latence elle ne disparaît en effet jamais et présente une tendance singulière à se développer sur place et surtout à *se généraliser*. Autour d'elle gravitent tous les autres signes, la température, le prurit, l'éosinophilie, qui n'apparaissent qu'au moment des exacerbations des phénomènes ganglionnaires et généraux. Plus constante est la polynucléose neutrophile indiquant, semble-t-il, la permanence du processus morbide qui semble pouvoir s'atténuer mais ne jamais disparaître. D'autres symptômes peuvent s'ajouter aux précédents. Ce sont tout d'abord des cedèmes, que l'on rencontre fréquemment, indépendants des infiltrations érythémateuses que nous avons décrites. On distingue des oedèmes localisés, dûs à la compression : œdème d'une jambe (observation 6); des œdèmes généralisés, d'origine plus complexe, relevant aussi bien de la cachexie que d'une compression locale ou de l'asystolie terminale; ils sont, en effet, l'apanage de la fin de la maladie (observations 2, 5, 6). Ce sont ensuite des troubles digestifs, intestinaux; crise de diarrhée assez communément observée (observations 2); plus rarement ascite, météorisme ou même poussées ictériques; puis des lésions rénales signalées par Louste, exceptionnelles et tardives (Colrat); la pigmentation de la peau avec chute des poils (Gugenheim), d'origine endocrinienne vraisemblable et permettant à Laporte (thèse Paris 1923) de décrire une forme pseudo-addisonienne; des troubles des organes des sens : exophtalmie, surdité (Ziégler). Ce sont enfin des localisations au niveau de l'appareil respiratoire, du sys-

tème nerveux, du squelette et particulièrement du rachis qui, par leurs réactions toutes spéciales, modifient le tableau clinique, constituant ainsi de véritables formes que nous étudierons plus loin.

L'évolution est progressive et fatale et, en général, ne semble pas dépasser 4 ans. Dans la forme la plus commune que nous prenons comme type de description, c'est une légère hypertrophie ganglionnaire superficielle et localisée qui attire au début l'attention. Cette adénopathie peut rester fort longtemps peu accusée et comme torpide : cinq mois (observation 3), huit mois (G. d'Azevedo). Parfois un peu de prurit s'est déjà manifesté; plus souvent, s'il a existé accompagné d'un peu de température, il a passé complètement inaperçu. Le ganglion initial augmente insensiblement de volume, il est absolument indolore et presque simultanément de petits ganglions se sont pris dans son voisinage immédiat. Pendant ce temps l'état général est resté bon, le teint est coloré, l'appétit normal; puis un jour, sans qu'on sache pourquoi, l'allure clinique change. Le malade se sent fatigué, il maigrit un peu et son adénopathie commence à l'inquiéter. Il vient consulter et l'on découvre alors d'autres petites masses ganglionnaires aux points d'élection, à droite et à gauche, souvent d'un seul côté. On trouve de la température. Dès lors la maladie va procéder par multilocalisations successives plus ou moins rapides, parfois simultanées, constituant, dans les cas typiques, de véritables poussées lymphoïdes. Une phase d'amélioration survient, rémission plus ou moins longue et qui, parfois, peut faire croire à la guérison. Pendant ces poussées le malade pâlit, maigrit de plus en plus; des

œdèmes apparaissent, souvent de la dyspnée d'effort et une toux légère. Des nodules cutanés se montrent, la cachexie survient et progresse et le malade meurt dans un état de déchéance lamentable.

Cette évolution sera parfois modifiée par l'intervention de facteurs nouveaux : l'asystolie secondaire aux adénopathies du médiastin; certaines affections surajoutées, la tuberculose surtout, la dégénérescence néoplasique qui, s'associant au granulome malin, affecte l'une et l'autre un type bien particulier; enfin des suppurations ganglionnaires dûes, pour certains, à des infections secondaires banales. Nous avons observé dans deux cas (5 et 6), après un passé ganglionnaire de longue durée avec polynucléose neutrophile et, dans l'un d'eux du prurit, une marche progressive vers la généralisation comme il est de règle dans cette maladie, puis des nodules cutanés, rouge brun, apparurent. Ces nodules se nécrosèrent, et les ganglions aboutirent eux-mêmes à l'ulcération. Ces deux malades moururent peu après cachectiques. Devons-nous ranger ces faits dans le cadre des suppurations secondaires ou les rattacher à un processus analogue à celui du mycosis fongoïde ? Question difficile à trancher; ils sont intéressants pourtant et méritent d'être signalés.

FORMES CLINIQUES

Une adénopathie apparente tendant à se généraliser par poussées fébriles, à évolution maligne, aboutissant à la mort en deux, trois, ou quatre ans, tels sont les caractères habituels de la maladie de Hodgkin-Sternberg. Toutes modifications à ce type constituera une forme clinique un peu spéciale. Ces formes sont, à vrai dire, très nombreuses et l'on s'est plu à les multiplier; elles peuvent se classer sous quatre titres principaux, selon que : 1° le granulome malin se localise sur des ganglions habituellement indemnes au début du moins, dans cette affection; 2° qu'il envahit non plus le tissu ganglionnaire mais les organes eux-mêmes : poumons, système nerveux, os, rate, etc.; 3° selon la prédominance ou, au contraire, l'absence d'un symptôme important : la fièvre, la généralisation, en particulier; 4° enfin selon la modalité évolutive aigüe ou prolongée de la maladie.

Les localisations ganglionnaires peuvent intéresser les groupes profonds et ne se généraliser qu'ultérieurement aux ganglions superficiels; deux variétés cliniques en dérivent, la forme médiastinale et la forme rétro-péritonéale.

La *forme médiastinale* est, sans aucun doute, la plus communément observée. C'est, avant tout, pour de la dyspnée d'effort ou de la toux que le malade vient consulter. Il a bien remarqué parfois la présence de petits ganglions cervicaux, mais l'on a souvent peine à savoir s'ils sont antérieurs ou non aux phénomènes médiastinaux. Ribadeau-Dumas et Ménétrier ont observé des cas très nets où l'affection débuta par le médiastin et envahit secondairement les ganglions superficiels du cou. Latapie, Laignel-Lavastine ont observé une évolution inverse. La toux est spéciale, sèche, coqueluchoïde; nous la retrouvons fréquemment comme seul indice d'une adénopathie médiastinale (observations 1, 2, 6). C'est le symptôme fidèle et précoce d'un envahissement qui pourra donner par la suite tous les symptômes des tumeurs du médiastin : dyspnée d'effort intense, cyanose, voix rauque, bitonale, hoquet, circulation collatérale thoracique, œdème en pélerine. Nous n'insistons point sur cette symptomatologie bien connue. L'aspect radiologique est parfois banal. Dans notre observation 1 pourtant un ganglion crétacé, hilaire, faisait une tache noire sur le fond plus clair du poumon droit et trois petites taches analogues semblaient s'enfonçer au-dessus d'elle, en plein parenchyme dans la direction de l'aisselle. Du côté gauche, dans cette même observation et à droite, dans l'observation 3, une opacité de forme spéciale fut notée, qui occupait en partie le tiers supérieur du champ pulmonaire. Il est permis de se demander si cette image radioscopique doit être rattachée à une forte adénopathie médiastinale pénétrant ou refoulant le poumon en un point, ou bien si nous ne sommes point plutôt en présence d'une

de ces localisations viscérales décrites par Favre et par Sarvan.

La *forme rétro-péritonéale* est rare et n'a souvent été découverte qu'à l'autopsie. Dans certains cas, elle simule assez bien une dothiénentérie : c'est le « type typhoïde ». La température monte progressivement aux environs de 39° et s'y maintient. Le malade est asthénié et souffre de céphalée; des crises diarrhéïques surviennent et la rate grossit. Cet état peut durer plusieurs semaines avec des améliorations et des rechutes, puis des ganglions superficiels apparaissent. Harvier insiste sur l'importance que revêt le type « pseudo-ondulent » de la température lorsqu'on le rencontre dans un cas semblable. Plus fréquemment la forme rétro-péritonéale se manifeste par des symptômes de tumeurs abdominales avec ascite, crises douloureuses, météorisme (Favre et Colrat).

Le processus granulomateux semble parfois se localiser aux viscères mêmes, les ganglions étant moins intéressés. Il en résulte des formes dites *viscérales*, non exceptionnelle et parfois déroutantes :

Les formes *pleuro-pulmonaires* sont les plus fréquentes. Elles nous semblent exister dans trois de nos observations. Décrites dans la thèse de Sarvan, elles sont ramenées par Favre à trois types principaux : une forme broncho-pulmonaire, une forme pseudo-tumorale, une forme pleurale pure.

Dans la forme *broncho-pulmonaire*, tantôt c'est un malade présentant à l'auscultation des foyers de râles sous-crépitants fins, plus ou moins fixes, sans matité, sans modification des vibrations; les signes fonctionnels sont à

peine accusés. Tantôt, au contraire, il s'agit d'un malade maigre, dyspnéïque, qui se plaint de tousser et de cracher fréquemment. L'expectoration est muqueuse; on peut trouver de la matité à un sommet, où l'auscultation révèle un foyer fixe de sous-crépitants; la température est de type varié. Tout fait penser à une tuberculose pulmonaire; c'est la « forme pseudo-tuberculeuse » sur laquelle ont insisté Favre, Colrat, Rosenfeld. Notre observation 1 réalise particulièrement bien ce type. Nous y renvoyons le lecteur, en nous contentant de mettre en relief les trois phases évolutives de notre malade : une phase de phénomènes pulmonaires sans bacilles de Koch dans les crachats, une phase ganglionnaire superficielle, avec persistance des troubles précédents, pendant laquelle une biopsie révèle l'existence de cellules de Sternberg; une troisième phase où un traitement radiothérapique fait disparaître avec les ganglions superficiels les phénomènes pseudo-bacillaires du début. Dans l'observation 3, les signes fonctionnels sont à peine marqués et se résument à la toux et à l'expectoration matutinale. Pourtant, dans ce cas comme dans le premier, la radioscopie décèle une ombre de la partie supérieure du poumon, triangulaire, à base axillaire, à sommet médiastinal, à bord inférieur très net, et rappelant l'image du cancer du poumon.

La *forme pseudo-tumorale* présente la même image radioscopique. Il semble donc qu'au point de vue anatomo-pathologique, les lésions diffèrent peu de forme précédente. Mais il s'y ajoute les symptômes cliniques suivants : la matité absolue, l'abolition du murmure vésiculaire et la disparition des vibrations dans la partie corres-

pondante du champ pulmonaire. Colrat signale trois cas dans lesquels se surajoutait un petit épanchement de la base.

La *forme pleurale* pure semble exceptionnelle. Ménétrier a décrit un cas de lymphogranulomatose médiastinale à début pleural. Mais la plupart du temps, une adénopathie médiastinale importante et même des ganglions axillaires ou cervicaux ont précédé les symptômes pleuraux. L'épanchement est de règle, un épanchement de la base; il se forme rapidement et se renouvelle avec la même facilité après ponction évacuatrice. Il serait dû à la formation d'un ou plusieurs nodules situés dans la plèvre ou dans la partie sous-pleurale du poumon. Le liquide est généralement séreux, présentant la formule banale de la pleurésie séro-fibrineuse, mais il peut être chyliforme, hémorragique (Fabian et Kraus). Colrat attribue aux infections associées les cas de liquide purulent. Robert Clément et Cayla, insistant avec Lortat-Jacob sur la fréquence des épanchements de la lymphogranulomatose, ont décrit la présence d'éosinophiles nombreux (22 %) et de grandes cellules vacuolaires (29 %), dans le liquide pleural, rappelant de très près les cellules des épanchements cancéreux.

Les *formes nerveuses* sont assez communément observées. En 1920, Tesseyre (Thèse Pasis) étudiant sous le nom de lymphadénie aleucémique, la maladie de Hodgkin, publie l'observation d'un malade ganglionnaire avec température et prurit, qui présenta des douleurs lombaires atroces, s'irradiant vers le bas ventre et les cuisses. Il signale dans son étude la possibilité des paraplégies. En 1924, Janouche (Pologne) fait connaître un cas de lym-

phogranulomatose maligne avec paraplégie provoquée par la formation d'un nodule duremérien. Des radiculalgies, des paraplégies sont signalées depuis par Osler, Dreschfeld, de la céphalée rebelle, des crises d'épilepsie bravais-jacksonnienne, la confusion mentale, des phénomènes léthargiques ou comateux indiquent le développement de localisations intra-craniennes, que Colrat mit en évidence, en découvrant à l'autopsie un petit granulome de la pointe du lobe occipital dans un cas et de la tente du cervelet dans un autre. Dans l'observation I notre malade présenta, pendant une longue période, des douleurs atroces du moignon de l'épaule et du bras gauche, douleurs qui se calmèrent par de nombreuses applications radiothérapiques sur les ganglions axillaires et sus-claviculaires gauches. Chez le même malade, un syndrome de Claude Bernard-Horner gauche absolument net fut également visible, relevant à n'en pas douter de la compression du sympathique cervical par des masses ganglionnaires. Enfin notons, dans l'observation 2, une paraplégie douloureuse survenant dans la quatrième année de lymphogranulomatose maligne. La palpation profonde de l'abdomen permit de sentir une masse polylobée, dure, indolore, couchée sur le flanc gauche du rachis. Une radiographie de la colonne dorso-lombaire montra un aplatissement de la onzième dorsale, rappelant étrangement l'aspect du cancer secondaire vertébral ainsi que l'ont signalé dernièrement Sicard, Coste, Belot et Gastaud. Il nous paraît possible dès lors de classer les manifestations nerveuses de la maladie de Hodgkin de la façon suivante : 1° les troubles relevant de la compression par des ganglions (douleurs névralgiques, syn-

drome de Claude Bernard-Horner) ; 2° les troubles dûs au développement d'une lésion extra-ganglionnaire en un point quelconque du système nerveux (localisation duremérienne de Janouche, localisation cérébrale de Colrat) ; 3° les troubles nerveux secondaires à des lésions osseuses (paraplégie du lymphogranulome vertébral).

Les *formes osseuses* ne sont point rares si l'on en croit Ziégler (forme ostéo-périostée) ; Colrat au contraire les considère comme douteuses et les attribue à des cas de myélomes multiples des os. Leur existence semble pourtant aujourd'hui démontrée ; nous n'en voulons pour preuve que le cas de Berger (envahissement du plastron thoracal) ainsi que la littérature déjà abondante concernant le lymphogranulome vertébral. Cette manifestation surtout est intéressante, par les phénomènes paraplégiques qu'elle détermine. Sicard, Coste, Belot, Gastaud l'ont observée et étudiée récemment, dans le Journal de radiologie ; « il est probable, disent-ils, que les lésions vertébrales de la granulomatose maligne sont produites par deux mécanismes différents. Le squelette peut réagir pour son propre compte et donner ainsi naissance à des foyers primitifs osseux de la maladie de Sternberg. C'est, croyons-nous, le mode le plus fréquent. Mais l'autopsie que l'un de nous a pu faire avec son élève Meyer montre indiscutablement l'envahissement de la colonne vertébrale par contiguité des masses ganglionnaires. On voyait les tumeurs entourer la vertèbre, s'insinuer entre le disque intervertébral et la face supérieure de la vertèbre et de là gagner le canal rachidien après avoir partiellement détruit les plans osseux au niveau desquels elle se frayait passage ». Notre observation

2 répond cliniquement, d'une façon très nette, à ce dernier type. Nous y voyons une paraplégie provoquée par l'effondrement de la onzième dorsale coïncider avec l'existence d'une masse ganglionnaire sentie par la palpitation profonde et couchée sur le flanc gauche du rachis à ce niveau. Quelque soit le mécanisme de cet effondrement, il convient de rappeler avec Sicard que « sur la colonne vertébrale l'aspect radiologique de la lymphogranulomatose rappelle celui du cancer vertébral secondaire ». Cet aspect est particulièrement net chez notre malade; il est caractérisé par un aplatissement cunéiforme de la onzième dorsale, à sommet dirigé en avant, apparent surtout en vue latérale; la lésion est osseuse et est restée uniquement osseuse, respectant, à l'encontre du mal de Pott, les disques intervertébraux.

La *forme splénique* pure, c'est-à-dire sans lésions ganglionnaires concommittantes, est niée par Favre et Colrat. Les observations qui en ont été publiées correspondraient pour ces auteurs à des cas de maladie de Gaucher, de Banty. Nous verrons ultérieurement quels rapports étroits unissent ces types de splénomégalie. La rareté des cas a empêché jusqu'à ce jour une mise au point définitive de cette question.

Il en est de même des *formes cutanées* rappelant étrangement le mycosis fongoïde (observations 5, 6). Notons en outre une forme intestinale étudiée par Terplan et Wallesen, Schlagenhaufer, Partsch, une forme iléo-coecale citée par Catsara Georgantas, dont la symptomatologie se rapproche des formes rétro-péritonéales, une forme tymique observée surtout chez les enfants, provoquant un

syndrome médiastinal atténué (Lacronique), enfin une forme pseudo-addisonienne caractérisée par des troubles pigmentaires, et qui fait le sujet de la thèse de Laporte.

Nous dirons peu de chose des formes liées à la prédominance ou à l'absence d'un symptôme. L'on a signalé des *formes fébriles*, où les périodes de rémission sont réduites au minimum; des formes apyrétiques, rares il est vrai, où l'on observerait d'ailleurs une élévation thermique terminale; enfin des formes localisées, simulant le lymphosarcome où la généralisation habituelle manque pendant une longue période. Quant aux formes basées sur l'évolution, elles se résument à la *forme aiguë*, où l'on voit l'affection brûler les étapes et durer quelques semaines (Beitzke); des *formes prolongées* au contraire qui purent être observées pendant dix ans et plus.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A la nécropsie d'une lymphogranulomatose, nous voyons les lésions porter électivement sur les ganglions mais aussi sur les viscères et, en général, en tous points où du tissu lymphoïde peut être touché (Rieux, Darier).

Le *ganglion granulomateux*, plus ou moins volumineux, dépasse rarement la grosseur du poing. Il n'est pas isolé, mais au contraire réuni avec des ganglions voisins en masses parfois volumineuses atteignant, dans une observation de Berger, les dimensions d'une tête de nouveau-né. Ces ganglions sont habituellement calés les uns contre les autres et, tout en gardant leur individualité, sont rarement mobiles entre eux. Les ganglions jeunes sont mollasses, leur coupe est humide, d'un gris rougeâtre; lorsqu'ils sont de formation ancienne ils sont durs, secs à la coupe, d'aspect gris ou blanchâtre, plus ou moins scléreux. Certains, notamment les ganglions médiastinaux, sont anthracosiques. On observe ordinairement de multiples petits foyers de nécrose d'aspect jaunâtre.

La *rate* est atteinte dans les 3/4 des cas. Tantôt c'est une simple splénomégalie et on l'a vu atteindre sept à neuf cents grammes sans aucune lésion macroscopique; tantôt au contraire elle est moins grosse mais dure à la coupe et parsemée de nodules blanchâtres plus ou moins nombreux, se détachant sur le fond rouge de la pulpe. C'est la « rate

porphyrique » des allemands. Le foie est souvent normal, parfois pourtant il est légèrement augmenté de volume et présente les mêmes lésions que la rate. L'*appareil lymphoïde intestinal* peut être atteint. Tantôt les lésions sont à peine visibles, tantôt elles aboutissent à de petites ulcérations. Berger cite un cas où le processus aboutit à la formation d'une tumeur volumineuse emmurant un grand nombre d'anses grêles. Notons que les organes lymphoïdes buco-pharyngés sont de règle respectés.

La *moelle osseuse* serait prise beaucoup plus fréquemment qu'on ne le suppose (30 % des cas, Prieur). Elle présenterait de petites taches jaunes comme des têtes d'épingle, capables d'amener en se multipliant une raréfaction osseuse et une fracture spontanée comme dans le cas de Beitzké. *Aux poumons* les lésions se présentent sous forme de nodules isolés dont les bords tranchent d'une façon peu nette sur le parenchyme. D'autres fois, au contraire, ces nodules sont confluents et tout le poumon peut en être farci comme l'a signalé Berger. *La peau* peut être le siège de nodules multiples. Parfois ils présentent un caractère inflammatoire et peuvent s'ulcérer (Grosz, Nobl), (observations 5 et 6). Des localisations beaucoup moins fréquentes ont été observées au niveau du système nerveux (Colrat), du testicule, de l'ovaire, de l'utérus (Jessup), des reins (Louste), de l'appareil auditif et visuel (Ziégler et Colrat), au niveau des muscles enfin; l'atmosphère celluleuse au voisinage des surrénales a présenté parfois des foyers; au niveau de la trachées, des bronches, de l'œsophage, ces lésions n'ont été constatées qu'exceptionnellement.

Outre ces lésions nées sur place, il nous semble devoir insister sur un autre ordre de phénomènes liés au développement du processus lymphogranulomateux. Ce sont des *lésions par contiguité*. « L'affection, dit Berger, déborde assez régulièrement dans les tissus avoisinants qu'elle infiltre d'une façon diffuse ». Ainsi les ganglions cervicaux font bloc précocement avec le tissu adipeux profond. Ce phénomène n'est point sous la dépendance d'une simple péri-adénite, car on a pu voir l'infiltration diffuse et complète de la moitié inférieure du sterno-cleido-mastoïdien. Dans un cas de lymphogranulomatose rétro-péritonéale, un muscle psoas fut entièrement détruit (Berger). L'autopsie d'un lymphogranulome vertébral, rapporté par Sicard, démontre l'existence du même processus. Enfin il est fréquent de voir les ganglions médiastinaux s'enfoncer au niveau du hile, envoyant de véritables chaînes à l'intérieur du poumon, au voisinage des vaisseaux, des bronches et des cloisons conjonctives.

Les *séreuses* sont extrêmement sensibles et réagissent par des épanchements, au développement des lésions de la maladie de Hodgkin et il est fréquent de constater, au cours des nécropsies, des phénomènes de polysérite : épanchements pleuraux doubles, péricardite, ascite, ou bien des épanchements isolés.

HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE

Les lésions se caractérisent : 1° par l'existence d'un tissu inflammatoire dont la structure rappelle celle du bourgeon charnu ou tissu de granulation; 2° par la présence au milieu de ce tissu de cellules atypiques; 3° par une tendance à la sclérose. Ces trois caractères se trouvent réunis à la période d'état (observation 1), avec une prédominance plus ou moins marquée de l'un ou de l'autre suivant que la lésion granulomateuse est plus ou moins vieille. Nous n'exposerons pas dans le détail l'histologie pathologique de la maladie de Hodgkin-Sternberg, que l'on trouvera étudiée d'une façon complète dans les travaux récents de Favre et de Colrat, de Louis Berger, de Gastine, Railly, Potez, ainsi que dans la thèse de Prieur. De ces travaux, il ressort que l'histologie des ganglions présente trois phases évolutives schématiques.

En une *phase inflammatoire* ou de début, le ganglion perd lentement sa topographie normale. C'est d'abord une hyperplasie presque pure et constituée par une abondance de lymphocytes. Les follicules deviennent plus nombreux, sont moins bien groupés et les sinus s'élargissent; la capsule fibreuse du ganglion s'épaissit, triple de volume parfois, les vaisseaux se dilatent, enfin dès cette période, le tissu réticulo-lymphocytaire normal est bientôt noyé sous une nappe de cellules diverses; « toutes les cellules des

tissus de granulation, dit Masson, semblent s'être donné rendez-vous ». Ce sont des lymphocytes d'autant plus nombreux que les lésions sont plus jeunes, des mononucléaires moyens ou grands, quelques macrophages, des plasmaszellen à granulation basophile, des polynucléaires basophiles, enfin des cellules éosinophiles, sur la constance desquelles Favre et Colrat insistent; elles comprennent des éosinophiles de type banal surtout, des éosinophiles à type de plasmazellen (Favre et Dubreuilh), des myélocytes éosinophiles plus rares. A ce moment, l'aspect est donc celui d'une inflammation sub-aiguë, à réaction polymorphe. C'est à peine si l'on voit quelques cellules atypiques et de petits foyers de nécrose. L'état général du malade est peu touché; c'est le stade bénin auquel succèdera bientôt le stade malin.

C'est la *période pseudo-néoplasique*. Par une transition quelquefois assez rapide, on arrive à l'aspect suivant : tout d'abord le bariolage cellulaire de la période précédente persiste, mais on voit la sclérose augmenter et s'épaissir les travées fibreuses qui normalement partent de la concavité de la capsule du ganglion en se dirigeant vers le hile. Ce sera surtout l'apparition de cellules spéciales qui caractérisera cette période. Ces cellules géantes, atypiques, tranchent sur le reste de la préparation par leur taille, leur noyau ordinairement lobé, plissé, fissuré, tantôt clair, tantôt fortement coloré; ce sont les cellules de Sternberg. Certains auteurs en distinguent actuellement différents types : 1° la cellule de Sternberg, à noyau bourgeonnant, fortement lobé, réduplíqué; 2° la cellule de Sternberg à noyaux multiples; elle est rare (Favre et

Colrat); 3° la cellule de Sternberg mononucléée à grands noyaux clairs (Colrat, Widal, et Lesné). On trouve ces lésions dans les foyers cliniquement en activité; elles correspondent à la phase agressive de la lymphogranulomatose.

Stade fibreux. — La réaction scléreuse est assez variable suivant les cas. Tantôt les travées fibreuses se multiplient, s'épaississent un peu plus et les choses restent stationnaires; tantôt la réaction fibreuse est intense au contraire, les travées se réunissent d'une façon irrégulière et le ganglion se transforme en une masse « de fibres connectives adultes ». Cette transformation peut se présenter par places sur la coupe sous forme de surfaces plus ou moins arrondies, sorte de glomérules scléreux (Favre et Colrat). Mais quelle que soit l'importance de cette sclérose, il persiste toujours des ilôts inflammatoires ou atypiques disséminés et certains auteurs pensent qu'il peut se produire à ce niveau un véritable réveil de l'évolution granulomateuse.

En résumé, à la phase d'hyperplasie simple semble correspondre la phasé bénigne; à la phase pseudo-néoplasique, les poussées évolutives en pleine activité, et la phase fibreuse expliquerait, pour certains, les phénomènes de régression, de rémission ou de guérison apparente. Ces divisions quelque peu schématiques répondent aux cas typiques. Mais on conçoit que, de même qu'il existe des formes cliniques évolutives, il existe des formes histopathologiques. Certaines sont caractérisées par l'absence d'éosinophilie locale, comme dans notre observation 1, où la prédominance de mastzellen (Maresch, Voegt). En

d'autres cas que la clinique a peine à distinguer des lymphosarcomes (Benda), on a trouvé une abondance de grandes cellules de Sternberg, avec une absence presque complète du processus fibreux.

Les lymphogranulomes extra-ganglionnaires reproduisent le même cycle évolutif que les lésions des ganglions. Le polymorphisme cellulaire y serait simplement moins accusé. L'on trouve ces lésions, nous le savons, dans une foule d'organes. Dans la rate, elles se développent au niveau des corpuscules de Malpighy ou dans la pulpe. Dans le foie, elles prédominent au niveau des espaces portes. Dans la moëlle osseuse, les lésions, peu étendues en général deviennent parfois confluentes et leur histologie est encore peu connue. L'appareil lymphoïde intestinal, soit au cours d'une lymphogranulomatose généralisée, soit précocement et d'une façon isolée, peut être atteint. On constate alors une infiltration diffuse des muqueuses rappelant la para-tuberculose du bœuf (Schlagenhaufer, Partsch).

On s'explique facilement l'apparition du processus granulomateux au niveau des organes lymphoïdes et hématopoïétiques, mais nous le voyons se développer également en des points qui, à première vue, semblent surprenants : dans le poumon, il se moule sur l'alvéole, qui conserve sa forme et sa paroi, et s'accompagne de modifications banales d'emphysème et de congestion; au niveau de la peau enfin, des nodules apparaissent, nous le savons, d'une façon fréquente, ils occupent l'épaisseur du derme. Reste à déterminer le point de départ de ces foyers granulomateux.

Rieux, avec Pappenheim, Dominici, Sabrazès, émettent l'hypothèse suivante : le tissu conjonctif en général, tissu dérivé du mésenchyme, qui a contribué également à la formation de la moëlle osseuse, du foie, de la rate, etc..., est le lieu originel de l'hématopoïèse embryonnaire. Il conserve, en certaines de ses parties, en particulier dans le tissu semi-modelé qui entoure les vaisseaux, une aptitude à la fonction hématopoïétique, aptitude éteinte à l'état normal, mais capable de se réveiller sous l'influence d'une cause toxi-infectieuse par exemple. Cette conception nous explique la formation des lésions extra-ganglionnaires, notamment des lésions pulmonaires, sous-cutanées. A ce sujet n'est-il point intéressant de rapprocher ici les lésions cutanées de la lymphogranulomatose et les lésions nodulaires, érythrodermiques, du mycosis fongoïde « lymphadénie cutanée de Ranvier ».

ETIOLOGIE ET NATURE

La maladie de Hodgkin-Sternberg, affection relativement peu fréquente, l'est cependant plus qu'on ne le croyait couramment. Les observations les plus nombreuses sont relevées en Angleterre, en Allemagne, en Amérique. Les hommes paraissent plus fréquemment atteints que les femmes ; dans nos observations nous trouvons cinq hommes pour une femme. L'âge des malades est très variable, mais c'est en général au voisinage de la trentième année que se déclare la plus grande partie des cas (Noegeli). L'on n'en signale point passé la soixantième année, d'autre part, Rieux signale un cas de lymphogranulomatose chez un enfant de treize ans. L'hérédité, la contagion, ne semblent avoir aucune action sur l'éclosion de cette maladie. Symmers, insistant sur la constance de l'adénopathie abdominale qu'il estime être initiale, émet l'hypothèse d'une porte d'entrée au niveau du tube digestif. On a incriminé aussi les infections du rhino-pharynx en se basant sur la fréquence du début cervical. La recherche d'une maladie infectieuse dans les antécédents des malades, n'a pu permettre aucune conclusion ferme. En somme l'accord est loin d'être fait sur la nature et la cause de la lymphogranulomatose maligne ; de multiples théories ont été émises qui, en définitive, peuvent être

ramenées à deux grands groupes : la lymphogranulomatose néoplasme ou maladie infectieuse.

L'origine *néoplasique*, il y a peu de temps encore, avait de nombreux partisans et, même actuellement, Mac Callum, Moorhead et Colly, en Amérique, défendent cette hypothèse. Si l'on ne considère en effet que la cytologie, quand on voit les profondes modifications du parenchyme ganglionnaire, la fréquence des mytoses, l'infiltration par des cellules atypiques, groupées surtout autour des points de nécrose, on ne peut s'empêcher de penser au cancer glanglionnaire. Cliniquement, en outre, il y a longtemps que Benda et Gibbons ont insisté sur ce fait que non seulement la lymphogranulomatose est maligne par sa tendance à la généralisation, mais encore par son agressivité sur place, en particulier par l'envahissement des muscles et des os. La présence enfin dans certains épanchements de grandes cellules vacuolaires, rappelant celles des épanchements néoplasiques (Robert Clément, Cayla), certains aspects radiologiques du lymphogranulome pulmonaire, vertébral, ne laissent pas d'être impressionnants.

Pourtant la lymphogranulomatose maligne n'est plus considérée aujourd'hui comme du cancer. La clinique tout d'abord, oppose à l'évolution cancéreuse le caractère singulier de cette maladie plutôt lente, s'accompagnant de poussées fébriles surtout, et qui peut présenter des phases de rémission avec régression presque complète de la fluxion ganglionnaire (Gastinel, Reilly, Potez). D'autre part, l'histologie nous montre que l'élément atypique, la cellule de Sternberg fait absolument défaut pendant une période parfois très longue où seule une hy-

perplasie banale existe. Les multilocalisations successives, notamment au niveau des viscères, qui semblent à première vue des métastases, sont complètement différentes de ces phénomènes. Une métastase cancéreuse, en effet, c'est la greffe à distance d'une cellule atypique; dans la maladie de Hodgkin, la cellule de Sternberg ne remplit aucunement ces conditions : dans les foyers dits secondaires, elle n'apparaît qu'après une phase hyperplasique simple, ces foyers ne reproduisent donc point l'aspect de la tumeur primitive au moment de la métastase, mais repassent par tout le cycle évolutif histo-pathologique que nous connaissons; de sorte qu'actuellement l'on considère toutes les manifestations viscérales de la lymphogranulomatose comme des foyers autochtones développés sous l'influence d'une même cause irritative générale (Louste) et non comme le résultat d'un essaimage cellulaire à point de départ local.

Reste la question de l'agressivité sur place de ces foyers : infiltration des muscles (Berger), des vertèbres comme le prouve une autopsie rapportée par Sicard, ainsi que notre observation 2. A ce point de vue, le lymphogranulome malin se rapproche évidemment des lymphosarcomes et de la lymphosarcomatose. Mais nous rappelons, avec Rieux, que le lymphosarcome lui-même se sépare nettement du sarcome proprement dit et du cancer véritable; le tissu qu'il envahit en effet « n'est point détruit par les éléments nouveaux, mais seulement infiltré par eux ». La plupart des auteurs tendent à en faire un processus mixte, en quelque sorte, entre les processus inflammatoires et les processus sarcomateux vrais (Ribadeau-

Dumas et Dominici. Révision du lymphosarcome). il en est de même de la lymphogranulomatose maligne, avec cette différence que les caractères néoplasiques sont moins accusés et moins précoces et les caractères inflammatoires beaucoup plus nets. Dans certains cas d'ailleurs on a pu assister à une greffe d'une lymphosarcomatose sur la maladie de Hodgkin, cette opinion, émise par Pappenheim, semble être confirmée par une observation de von Mullern et Grossmann. Ces affections semblent constituer des faits de transition semble-t-il. Si elles sont rares, elles n'en contribuent pas moins à poser la question des limites du cancer. On pourrait discuter à l'infini sur ce sujet, surtout à une époque où Gye, reprenant avec Barnard les expériences de Peyton-Rous sur le sarcome infectieux de la poule, semble démontrer le rôle des virus ultra-microscopiques dans l'étiologie des cancers.

Granulomatose infectieuse maligne (Louste), telle est la dénomination qui résume actuellement l'opinion générale. Au point de vue clinique, nous avons vu qu'outre les ganglions, tous les appareils peuvent être touchés : foie, poumons, système nerveux, squelette, reins. Nous savons même que ces lésions viscérales peuvent présenter, dans certains cas, un caractère prédominant à tel point que certains auteurs préfèrent au terme de lymphogranulomatose celui de granulomatose, prétextant que ce n'est pas une maladie systématisée des organes lymphoïdes. Toutes ces lésions à caractère sub-aigü, inflammatoire, procédant par poussées multilocalisées successives, régressant, reprenant, n'amenant la cachexie que par leur généralisation, la coïncidence des phénomènes

thermiques et ganglionnaires, tous ces symptômes, cette évolution, sont en faveur d'une cause infectieuse. L'histologie, avec ses caractères évolutifs spéciaux : hyperplasie simple, polymorphisme cellulaire et atypie, étouffés parfois par la sclérose, plaident également pour l'origine infectieuse, « tout se passe, dit Berger, comme si un agent infectieux se propageait et déterminait des réactions inflammatoires de la part du tissu envahi ». Ici la lésion est vieille, là elle est jeune et reproduira le cycle de la première.

Si nous étudions les réactions sanguines nous voyons que la diminution des globules rouges est légère et ne ressemble en rien à l'anémie cancéreuse. D'autre part, la leucocytose est peu accusée et ne ressemble en rien à celle des leucémies. C'est avant tout une polynucléose neutrophile qui n'est point différente de celle observée dans quantité d'affections, notamment dans la tuberculose, la syphilis. L'éosinophilie est transitoire et rarement aussi accusée que dans les cas de parasitisme; elle coïncide avec les poussées évolutives, comme l'ont montré Favre et Colrat. N'est-il pas intéressant de constater que dans la tuberculose on trouve une éosinophilie passagère à la fin des poussées et dans la syphilis, une éosinophilie variable au décours des manifestations aigües (Rieux). Somme toute, dans la granulomatose maligne, les réactions sanguines sont celles des grandes infections chroniques. On a donc tout naturellement incriminé le bacille de Koch, le tréponème pâle, et enfin des germes variés que nous allons étudier.

La lymphogranulomatose est d'origine *tuberculeuse*,

ont pensé certains auteurs. Sternberg fut le premier à aiguiller les recherches dans cette voie lorsqu'il étudia les cellules atypiques et de nombreux auteurs depuis ont soutenu cette théorie. Sabrazès et Duclion, Courmont et Tixier, Bonnet, ont insisté sur la fréquence de l'origine tuberculeuse des lymphadénies sans modification de la formule sanguine. De fait, l'évolution, la fréquence des phénomènes pulmonaires, pleuraux, la température souvent hectique, peuvent en imposer pour la tuberculose (observations 1, 2, 6). On trouve, en outre, assez souvent cette affection dans les antécédents héréditaires, les collatéraux, et même dans les antécédents personnels des malades. Dans l'observation 1, par exemple, la femme du malade est morte de tuberculose pulmonaire avérée. Enfin, a-t-on dit, la tuberculose est la fin fréquente des lymphogranulomateux; cette hypothèse pourrait presque être envisagée dans notre observation 8. Ces arguments cliniques ne sont point suffisants. On leur oppose d'ailleurs l'évolution cyclique étrange, l'absence de fonte caséeuse, la tendance spontanée constante à la sclérose; Colrat, enfin, ne trouva dans treize cas que deux fois des antécédents bacillaires nets; Mais c'est surtout l'histologie et l'expérmentation qui permettront la mise au point de cette question. S'il est exact, en effet, que la tuberculose et la lymphogranulomatose coexistent, l'histologie nous montre que les lésions tuberculeuses associées sont ordinairement jeunes, récentes. Guggenheim, dans une statistique, met en outre en évidence que pour onze cas où les deux ordres de lésions sont concommittants, il existe 72 cas de lésions de Sternberg absolument pures. Au point

de vue bactériologique, dans les cas de granulomatose pure, le bacille de Koch n'a jamais été observé. Fraenkel et Much ont bien décrit un bâtonnet granuleux qu'ils présentèrent tout d'abord comme un état morphologique du bacille de Koch; mais il n'est pas acido-résistant et ces auteurs ont depuis changé d'avis. L'inoculation au cobaye qui, dans quelques cas, a été positive (Hirschfeld, Sticker, Lovenstein), est de règle négative (Guggenheim, Thèse de Colrat) et l'hypothèse d'un bacille tuberculeux affaibli, soutenue par Herxheimer, semble peu compatible avec la malignité si accusée de la maladie de Hodgkin-Sternberg. A mesure que les expériences sont plus nombreuses, une conclusion nette se dégage, dit Berger, la tuberculose est certainement hors de cause. Si surajoutée, terminale, elle est fréquente, elle ne doit point surprendre et nous nous rangerons à l'opinion du Professeur Weil à ce sujet « les caractères de la tuberculose, au cours de la maladie de Hodgkin, sont indentiques à ce qu'ils sont dans la tuberculose survenant chez les leucémiques : localisation prédominante ou exclusive aux organes hématopoïétiques, avec ou sans granulie terminale, abondance de bacilles, toutes choses qui indiquent la faiblesse des réactions de défense. Il est possible de penser que les leucémies et para-leucémies avec leur leucopoïèse déviée puissent laisser envahir seulement les organes hématopoïétiques sans esquisser de défense utile, par une infection aussi répandue que la tuberculose. La lymphogranulomatose maligne n'est point tuberculeuse mais elle est certainement tuberculisante.

L'origine *syphilitique* a été soutenue par Fabian,

Benda, Tschistowitch. L'indolence des ganglions, leur apparition en des endroits rares peuvent, en effet, faire penser à cette maladie, ainsi que l'hypertrophie marquée de la rate. Mais l'évolution fatale de la lymphogranulomatose n'est nullement influencée par les traitements qui font merveille dans la syphilis (observation 5). Sans doute, Caan rapporte quatre cas de Wassermann positif au cours de lymphogranulomatoses malignes avérécs et, d'autre part, on a pu dans certains cas signaler, au point de vue histologique la présence simultanée de la syphilis et de la lymphogranulomatose dans les glanglions lymphatiques. Mais l'on ne peut conclure de là que la première soit la cause de la seconde. La recherche du tréponème pâle d'ailleurs est de règle négative dans les lésions décrites par Sternberg.

La lymphogranulomatose maligne est due à *un germe spécial*. Telle est l'hypothèse qui semble réunir actuellement les plus nombreux suffffrages. Maffuci et Klein ont bien incriminé le streptocoque, Combemale le staphylocoque, Schulz le bacille de la lèpre, Koffod, Boyers, Swezy accusant l'amide dysentérique, ont préconisé, ainsi que Ravazt, le traitement par l'émétine. Aucune confirmation n'a été donnée à tous ces faits disparates.

Fraenkel et Much ont considéré, nous l'avons vu, le bâtonnet granuleux qu'ils ont trouvé, comme une forme du bacille de Koch. Actuellement ils estiment que c'est un bacille nouveau, entièrement différent du bacille tuberculeux. En 1924, Grumbach a apporté à l'étude de cette question une importante contribution. Pratiquant l'hémoculture dans un cas de lymphogranulomatose

maligne, il a obtenu trois colonies de bacilles très polymorphes, bâtonnets d'aspect granuleux, ordinairement grampositifs mais non acidorésistants. Le lapin et le cobaye donnent, au bout de trois semaines, une hémoculture positive; deux mois après l'inoculation, la rate contient de nombreux éosinophiles ainsi que les ganglions où Grunmbach croit avoir constaté des formes jeunes de cellules de Sternberg.

En Amérique, Bunting et Yates ont décrit le corynébactérium Hodgkini, bacille diphtéroïde, et après eux, Billings et Rosenow; en Europe, Négri et Mieremet. Les Américains disent avoir obtenu des inoculations positives sur le singe. Askanazy, reprenant leurs expériences, n'obtint que des résultats négatifs. En France, Lorrain et Rendu, en 1923, étudiant un cas de suppuration au cours d'une lymphogranulomatose, ont observé dans le pus de nombreux bâtonnets de taille variable, se rapprochant du groupe typhique, qui ne se coloraient pas par le Gram, à condition de décolorer suffisamment. Ces auteurs ont déclaré qu'ils ne pouvaient pas tirer de conclusion de ce cas isolé.

Peut-être pouvons-nous nous demander avec Grumbach, si malgré les différences de classification et de dénomination, tous ces bacilles d'aspect assez polymorphe, ne prenant pas le Gram, ne seraient point identiques et si la découverte de Froenkel et Much, par exemple, ne serait point la simple confirmation de celles de Bunting et Yates. Les auteurs américains ont prétendu que, selon la plus ou moins grande toxicité du corynébactérium, la maladie peut prendre l'aspect clinique et histologique de la lympho-

granulomatose, de la leucémie aleucémique, du lymphosarcome ou même de la leucémie lymphoïde. Nous rapprochons de cette opinion celle de Symmers (1924). Celui-ci soutient l'origine médullaire, formellement rejetée pourtant par Ménétrier et Colrat, de la cellule de Sternberg qu'il compare à un mégacaryocyte et, d'après lui, la lymphogranulomatose et les leucémies seraient de même nature. Ainsi, pour certains Américains, la maladie de Hodgkin, les lymphosarcomes, les leucémies elles-mêmes formeraient un vaste groupe relevant de germes identiques ou très voisins. Ces données bactériologiques et ces interprétations sont très discutées et n'ont point été confirmées. Sans doute tout un ensemble de faits, notamment l'existence de formes aiguës fébriles des leucémies, plaide en faveur de leur nature infectieuse. D'autre part nous savons que, dans certaines leucémies aiguës, on trouve des cellules atypiques à noyau bourgeonnant. Enfin nous devons reconnaître que, dans ce que nous nommons les maladies du sang, la maladie est constituée par l'hyperplasie du tissu lymphoïde et non par les modifications hématologiques qui lui sont secondaires. L'on se rend compte qu'en l'absence d'une étiologie certaine toute classification de ces affections est en quelque sorte arbitraire, néanmoins nous ne sommes point autorisés jusqu'à présent à supprimer les anciens cadres nosologiques et nous dirons que la maladie de Hodgkin-Sternberg n'est point un état leucémique ou sub-leucémique, mais seulement pseudo-leucémique, c'est-à-dire sans modifications quantitatives importantes et surtout sans modifications qualitatives des éléments figurés du sang.

En résumé, dans l'état actuel de la question, les conclusions suivantes s'imposent : la lymphogranulomatose n'est point de nature cancéreuse, tuberculeuse, syphilitique. L'existence de cas hybrides ne doit point amener la confusion de faits d'ordres différents. Au point de vue de l'origine néoplasique notamment, la greffe supposée par Pappenheim d'une lymphosarcomatose sur la maladie de Hodgkin, les cas de Hodgkins sarcomes, de granulosarcomatose, publiés, n'explique rien. La maladie de Hodgkin, par certains de ses caractères propres, affecte une allure bien spéciale qui justifie le terme « d'agressivité » employé par Pappenheim; mais l'étroite superposition de l'évolution clinique et des modifications histopathologique légitiment l'hypothèse d'une entité morbide bien définie et très différente des néoplasies vraies. C'est une maladie infectieuse à germe inconnu « dont la spécificité, dit Rieux, satisfait l'esprit comme celle de la tuberculose et de la syphilis satisfaisait l'esprit avant la découverte de leur agent pathogène. »

DIAGNOSTIC

Avant d'aborder l'étude du diagnostic, nous croyons devoir rappeler que la lymphogranulomatose maligne résulte, en quelque sorte, du démembrement de la pseudo-leucémie ou adénie. On en a isolé successivement la lymphadénie aleucénique, la lymphosarcomatose, la pseudo-leucémie cancéreuse et enfin les pseudo-leucémies inflammatoires : la pseudo-leucémie tuberculeuse, syphilitique et lymphogranulomatose maligne. Il va sans dire que le diagnostic d'une affection qui fut si longtemps confondue avec des maladies voisines, n'est point si facile et que l'on devra recourir dans bien des cas, et dans l'intérêt même du malade, à la biopsie qui permettra d'affirmer une maladie de Hodgkin-Sternberg sur la présence de la triade histologique : polymorphisane cellulaire, cellules géantes de Sternberg, tendance à la sclérose. On doit néanmoins établir un *diagnostic de probabilité* basé sur la clinique et l'on pensera à une maladie de Hodgkin chaque fois que l'on verra une lymphadénie chronique, plus ou moins nette, accompagnée de l'un seulement des symptômes suivants ; un prurit accusé, de la fièvre à rechute, une neutrophilie marquée, une éosinophilie même légère.

Le diagnostic différentiel se pose de façons très différentes suivant que l'on a affaire à la forme qui nous a servi pour notre description ou bien à l'un des nombreux

types cliniques. Dans la forme la mieux connue, c'est-à-dire superficielle avec splénomégalie évoluant vers la généralisation, on pourra tout d'abord penser à une *leucémie*, notamment à la leucémie lymphoïde. L'examen du sang tranchera immédiatement le diagnostic. La *leucémie aleucémique* devra être envisagée ensuite. Appelée encore lymphadénomatose, lymphadénie aleucémique, elle constitue la pseudo-leucémie vraie dans le sens étroit que Cohnheim donnait à ce mot. Elle est caractérisée cliniquement part une adénopathie plus rapidement généralisée que dans la maladie de Hodgkin et l'état général est touché au contraire beaucoup plus tardivement. L'hyperplasie est typique et bénigne, ne dépassant jamais certaines limites et respectant la capsule ganglionnaire. Enfin, si le sang ne présente pas une grande augmentation des globules blancs (20 à 30.000), la formule leucocytaire est nettement déviée en faveur des lymphocytes. L'examen hématologique qualitatif et quantitatif est donc, on le voit, la première chose à faire en présence d'une affection ganglionnaire.

La *lymphosarcomatose* et les *lymphosarcomes* constituent pour Rieux la forme maligne de la lymphadénie aleucémique. Comme dans la lymphogranulomatose on peut trouver de la température (Rieux), quoique d'une façon beaucoup moins constante. Par contre la masse tumorale initiale est plus volumineuse, plus étendue; l'affection revêt un caractère plus local. L'infiltration des organes du voisinage est précoce, alors qu'elle ne parait que tardivement, semble-t-il, dans les cas les plus agressifs de lymphogranulomatose; l'observation 2 en est un exemple. L'évolution en outre est plus rapide et l'intoxication plus

grande, d'où une cachexie précoce et une anémie beaucoup plus marquée. La formule leucocytaire ne révèle qu'exceptionnellement de la polynucléose mais, au contraire, une lymphocytose fréquente. Enfin la biopsie montre une hyperplasie lymphocytaire atypique, sans polymorphisme cellulaire. Rieux distingue une lymphosarcomatose généralisée, extrêmement rare, étudiée par Hirschfeld, Kundrat, dont le diagnostic sera très difficile; une lymphosarcomatose généralisée constituant la forme clinique habituelle; ce sont les lymphosarcomes ou lymphocytoses typiques et atypiques de Ménétrier.

Les *sarcoleucémies*, affections rares, signalées par Sternberg, se rangent près de ces lymphosarcomes dont elles possèdent les caractères cliniques; l'état leucémique surajouté est un autre élément qui les différenciera de la lymphogranulomatose maligne. Les cas de Hodgkins sarcomes au contraire ne pourront être diagnostiqués que par une biopsie.

Le *cancer ganglionnaire secondaire* à une néoplasie viscérale méconnue, prêtera parfois à confusion. Nous en avons observé deux cas se présentant de la façon suivante. Dans l'un (observation 10), une adénopathie assez considérable se développa progressivement dans l'espace sus-claviculaire et l'aisselle gauche, laissant intactes les aines et accompagnée de polynucléose neutrophile. Un œdème accusé des membres inférieurs pouvait faire penser néanmoins à l'existence d'adénopathies profondes. Un examen plus attentif fit découvrir un cancer du col utérin dont la malade ne se plaignait pas. Dans l'autre (observation 11), des ganglions cervicaux et sus-claviculaires gauches se

développèrent lentement laissant la peau indemne. Ils étaient accompagnés d'une anémie légère et de polynucléose neutrophile. L'histologie seule révéla qu'il s'agissait d'un cancer thyroïdien absolument latent. Le *cancer ganglionnaire primitif* généralisé ou endothéliome généralisé de l'appareil lymphatique, n'est guère connu que par un cas de Parlavecchios. Il s'agissait d'une hypertrophie ganglionnaire massive du cou et de l'aisselle avec grosse rate et fièvre récurrente dont le diagnostic fut fait seulement par l'examen histologique. L'hypothèse d'une semblable affection ne devra être envisagée qu'en dernier ressort.

Un problème qui se posera beaucoup plus fréquemment c'est le diagnostic de *pseudo-leucémie tuberculeuse* (lymphadénie tuberculeuse généralisée, tuberculose hypertrophiante méconnue des ganglions lymphatiques, de Sabrazès et Duclion, granulome tuberculeux de Rieux). Nous avons ajouté à dessein à nos observations celle d'un cas de pseudo-leucémie tuberculeuse afin de mettre en évidence les analogies des deux maladies et les différences qui les séparent. Le début est sensiblement le même mais sans aucun prurit et l'état général semble déjà beaucoup plus touché qu'au cours d'une lymphogranulomatose. L'évolution est progressive et sans phénomène de rémission; les ganglions n'ont aucune tendance au ramollissement mais ne présentent point la dureté ligneuse spéciale que nous avons signalée. La fièvre se manifeste indépendamment de toute lésion pulmonaire, mais elle ne semble pas coïncider avec une exacerbation des phénomènes ganglionnaires. Dans notre observation elle apparut une fois sans

cause apparente, pendant cinq ou six jours, et la seconde fois à la période terminale, coïncidant, il est vrai, avec la formation d'un épanchement pleural à lymphocytes et à Rivalta fortement positif. Weil et Lesieur ont insisté sur la fréquence du « type inverse » dans la lymphadénie tuberculeuse. Pour Colrat ce type thermique est tellement rare dans la lymphogranulomatose maligne qu'il peut, dans bien des cas, servir d'élément de diagnostic. Le syndrome hématologique, au contraire, ne donnera souvent aucun renseignement précis. Rieux pense que la polynucléose neutrophile est de règle; pour d'autres il existe souvent de la lymphocytose : nous avons trouvé 80 % de neutrophiles et des lymphocytes nettement diminués; enfin, nous notons l'intensité et la précocité de l'anémie qui est, au contraire peu accusée dans la maladie de Sternberg et surtout terminale. L'examen histologique lui-même devra être fait d'une façon minutieuse et basé sur la seule présence des cellules de Sternberg car les foyers microscopiques de caséification dans cette forme de tuberculose ganglionnaire et les points de nécrose observés dans la granulomatose maligne, la présence de cellules de Langhans dans les deux cas (Prieur) d'autre part, peuvent prêter à confusion.

La *pseudo-leucémie syphilitique*, granulome syphilitique (Rieux), pseudo-leucémie syphilitique granulomateuse (Thèse de Sounet) appartient de règle à la période tertiaire de la maladie ou à l'hérédo-syphilis, aussi l'a-t-on désignée sous le nom de lymphome gommeux (Pottier). C'est une adénopathie généralisée dure, non douloureuse, mais habituellement peu volumineuse, sauf un cas

mentionné par le Pr. Weil; la rate est grosse, mais il n'y a pas de fièvre, pas de prurit. Le Wassermann positif est en faveur de cette affection, mais ne serait pas probant car on l'aurait trouvé également positif dans certains cas de maladie de Sternberg pure. Les lésions histologiques ganglionnaires étudiées par Weil sont très différentes de celles de Sternberg et sont caractérisées surtout par la formation de cellules du type Langhans et de lésions vasculaires. La recherche du spirochète, souvent négative, ne saurait infirmer l'hypothèse d'une granulomatose syphilitique. Souvent on devra se baser sur un traitement d'épreuve qui fait merveille dans cette affection et ne donne, dans la lymphogranulomatose maligne que des résultats décourageants (observation 5).

DIAGNOSTIC DES FORMES CLINIQUES

Les formes *pleuro-pulmonaires* pourront en imposer le plus souvent pour trois affections différentes, tantôt l'on pensera à la tuberculose pulmonaire évolutive chronique ou à une pleurésie séro-fibrineuse, tantôt enfin au cancer du poumon.

Dans un cas de lymphogranulomatose *à début pleural*, le diagnostic sera presque impossible. Il est rare pourtant qu'il n'existe pas en même temps une adénopathie médiastinale importante qui attirera l'attention au cours d'un examen radioscopique. L'apparition de ganglions sus-claviculaires, axillaires, devra mettre l'esprit en éveil. L'examen cytologique de l'épanchement pourra révéler une forte proportion de lymphocyte mais en d'autres cas il montrera de nombreux éosinophiles et de grandes cellules vacuolaires. La tuberculose pulmonaire est parfois simulée à tel point que l'on ne reconnaît la nature véritable des lésions qu'après une longue évolution. Il existe cependant quelques signes différentiels. Nour les retrouvons dans notre observation 1 : absence de bacilles de Koch régulièrement constatée au cours de multiples examens de crachats ; une image radioscopique bien différente de celle que l'on s'attendait à trouver, rappelant, par sa forme, son opacité, la netteté de son bord inférieur, celle des néoplasies du poumon. Dans certains cas enfin la présence de

ganglions cervicaux sus-claviculaires associés à une matité absolue et à l'abolition du murmure du même côté; la superposition de ces signes cliniques à l'image radiologique que nous venons de décrire, enfin une certaine pâleur des téguments, feront penser au cancer pulmonaire. Les phénomènes douloureux thoraciques, si nets dans les néoplasies du poumon, l'expectoration sanglante bien spéciale, gelée de groseille, semblent régulièrement manquer dans les observations publiées.

La forme médiastinale donne, nous l'avons vu, tous les signes des tumeurs du médiastin, mais souvent d'une façon assez floue. La radioscopie montrera une opacité de cette région, mais sans fournir d'éléments de diagnostic. Dans toutes ces formes c'est en somme l'évolution ultérieure et la tendance à la multilocalisation, caractéristique de la maladie de Hodgkin avec possibilité de prurit, qui mettront sur la voie.

Le problème se pose de la même façon dans la forme *rétro-péritonéale* et n'est bien souvent résolu qu'à l'autopsie. Beaucoup plus intéressant est le type typhoïde. Le malade est pâle, amaigri, le ventre est ballonné, la langue sèche, la température aux environs de 39°. Mais l'évolution à laquelle on s'attend ne se fait point, le malade traîne sans avoir jamais présenté des taches rosées; séro-diagnostic, hémo-culture, restent négatifs. Quant à la température dont la seconde poussée avait été prise pour une rechute de typhoïde, elle prendra souvent le type intermittent, pseudo-ondulant dont Harvier a signalé la fréquence et l'importance. Le volume de la rate, augmentant avec les poussées fébriles, l'anémie assez marquée,

pourront inciter à faire un examen hématologique décelant comme dans une observation de Prieur une éosinophilie marquée.

La *forme splénique*, très voisine de ce type, se réduit à une splénomégalie accompagnée de fièvre. Le paludisme, l'endocardite infectieuse, la fièvre typhoïde, pourront être envisagés et le diagnostic restera en suspens, les différents examens de laboratoire concernant ces maladies ayant donné des résultats négatifs. Favre et Colrat nient cette forme purement splénique de la lymphogranulomatose et considèrent les cas publiés comme des splénomégalies du type Gaucher. Les travaux récents de Kricht, Pachine, Ischoumadow, font ressortir les étroits rapports qui unissent ces deux affections; dans la maladie de Gaucher, en effet, quoique ce ne soit point la règle, on peut trouver une légère température, un peu d'hypertrophie ganglionnaires et l'histologie, tout en accusant des différences, en particulier l'absence de cellules de Sternberg, nous montre l'existence d'un processus d'hyperplasie et d'atypie voisin de la lymphogranulomatose, non seulement dans la rate mais aussi dans les ganglions, le foie, la moelle osseuse, le poumon.

La *forme cutanée* ne sera pas confondue avec la *lymphogranulomatose bénigne* de Jorgen Schaumann. Dans celle-ci les lésions cutanées sont de petites granulations tuberculoïdes, violacées; l'hématologie révèle de la monocytose, enfin l'évolution est très différente et l'agent pathogène pour Schaumann serait le bacille de la tuberculose bovine. Beaucoup plus délicate est l'interprétation de certains faits assez imprécis. On a pu se demander parfois

si la lymphogranulomatose, à forme cutanée, ne correspondait point à des cas de *mycosis fongoïde*, ou si, au contraire, cette maladie ne devait point être rangée dans le cadre de la lymphogranulomatose maligne. Nous avons groupé côte à côte trois observations : l'une qui représente l'évolution classique du mycosis fongoïde, les deux autres qui semblent être des faits de transition. Dans l'observation 7 (mycosis f.) nous retrouvons les phénomènes décrits magistralement par Darier : le début qui peut se faire par un prurit généralisé, par des éruptions polymorphes ou de l'érythrodermie; la période d'état, où nous observons des tumeurs cutanées rougeâtres s'ulcèrant par érosion superficielle ou par nécrose. Enfin l'apparition d'adénopathies et de splénomégalie; l'évolution qui se fait vers la cachexie et coupée de phases de rémission.

Dans nos deux observations 5 et 6 nous retrouvons les nodules cutanés, ulcérés par un processus de sphacèle, du prurit (observation 6), de l'érythrodermie (observation 6), l'évolution vers la cachexie. Mais, dans les deux cas, cette phase mycosique fut précédée d'une longue période d'adénopathie simple, à caractère sub-aigu, dépassant un an, et pendant laquelle des examens de sang avaient permis de penser à la lymphogranulomatose maligne. Deux autres faits, cités par Nanta et Chatellier, montrent qu'on ne peut établir de différence clinique nette entre le mycosis fongoïde et la maladie de Hodgkin. Ces auteurs ont vu cette affection débuter par des tumeurs sur le dos de la main dans un cas, sur la langue dans l'autre, véritables chancres initiaux, disent-ils, d'une lymphogranulomatose classique parfaitement identifiée ensuite. L'ulcération né-

crotique des ganglions de règle dans le mycosis fongoïde, la non ulcération habituelle dans la maladie de Sternberg semblent, à première vue, opposer les deux maladies. Ce n'est, il nous semble, qu'une apparence, car des foyers de nécrose microscopique sont histologiquement observés dans la maladie de Hodgkin, et d'une façon constante. Il n'y aurait, entre les deux processus de sphacèle, qu'une différence de degrés. Cette hypothèse semble d'ailleurs confirmée par Grosz qui publia un cas de lymphogranulomatose avec ulcération nette des nodules cutanés. Pautrier et Fage, d'autre part, ont constaté la formation locale d'éosinophiles dans un cas de mycosis fongoïde.

L'existence de ces faits de transition, cliniques et histologiques, justifie les rapprochements et même l'identité que l'on a voulu établir parfois entre le mycosis fongoïde et la lymphogranulomatose maligne, celle-ci constituant un cadre plus vaste où rentrerait celui-là. Devons-nous complètement les confondre, le mycosis fongoïde n'étant qu'une lymphogranulomatose cutanée. L'opinion de Berger semble devoir être ici rapportée : « Les recherches des vingt dernières années ont montré qu'à l'image clinique du mycosis fongoïde pouvaient correspondre anatomiquement des lésions très différentes. Histologiquement des cas de mycosis fongoïde clinique ont été identifiés comme : 1° granulome (granulome fongoïde de Unna, Paltauf); 2° sarcome identique ou parent du lymphosarcome (Pautrier, Belot, Pernet, Delort); 3° manifestation cutanée d'un processus leucémique (Pelagatti) ». Les observations personnelles de Berger confirment l'hypothèse qui découle de cette étude bibliogra-

phique : « le mycosis fongoïde n'est pas une entité morbide au point de vue anatomo-pathologique ». L'étude du granulome fongoïde seule nous intéresse, elle a montré, au point de vue histologique, un polymorphisme cellulaire ressemblant sous beaucoup de rapports à celui de la maladie de Sternberg au début et il est impossible d'en décrire nettement les caractères distinctifs. Pourtant Berger n'aurait jamais observé de cellules de Sternberg véritables ni de tendances à la sclérose. Nous n'avons pu malheureusement pratiquer la biopsie dans nos observations 5 et 6, mais il nous a paru intéressant de signaler ces deux faits où l'apparition précoce d'adénopathies a précédé une phase mycosique typique.

La lymphogranulomatose maligne enfin ne devra point comprendre comme forme localisée la *lymphogranulomatose inguinale* aiguë de Favre et Nicolas. Celle-ci est, en effet, nettement locale et ne tend aucunement à se généraliser et il est démontré actuellement qu'elle relève d'une cause génitale, vénérienne.

TRAITEMENT

Trois modes de traitement ont été préconisés : un traitement chirurgical, des traitements médicamenteux, chimiques, auxquels nous ajoutons la séro et vaccinothérapie, enfin des traitements physiques.

L'*intervention chirurgicale* fut pendant un certain temps en faveur, notamment en Amérique. Cette méthode est actuellement considérée comme inefficace et même dangereuse; elle est généralement abandonnée. Certaines localisations cervicales, isolées du début, ont pu être extirpées parfois avec succès et suivies seulement de récidives fort lointaines. Mais, dans les engorgements importants, les suites furent toujours désastreuses, non seulement la récidive se produisit, mais on assista souvent à une véritable exacerbation du processus évolutif.

Les *traitements médicamenteux* chimiques sont nombreux. L'iode, le mercure, le bismuth, ont été parfois employés, sans aucun succès d'ailleurs. Nos observations 2, 3, 5 en sont une preuve. Le fer a pu agir parfois sur l'anémie concommittante sans arrêter l'évolution envahissante de la maladie. Seul l'arsénic, notamment sous la forme de *cacodylate de soude*, a semblé amener une amélioration de l'état général et parfois même une régression des phénomènes locaux. Mais son action est lente et assez inconstante. On l'emploie aujourd'hui avec de bons résul-

tats comme adjuvant et par périodes au cours du seul traitement qui paraisse agir d'une façon rapide et indiscutable : la radiothérapie.

De tous les *traitements physiques*, en effet, c'est le plus actif. La cure marine, l'héliothérapie, ont paru sans efficacité et nous ont semblé même coïncider avec l'apparition d'une poussée ganglionnaire (observation 2). Les effets du thorium sont nuls. Le radium donne de bons résultats, mais il est d'un maniement moins commode et l'on ne doit point lui donner la préférence. Actuellement, quoiqu'on en ait dit, la *radiothérapie a fait ses preuves*. Sans doute nous n'avons point là un traitement curatif, mais le meilleur des palliatifs. Il offre peu de risques en comparaison des avantages qu'on en tire. L'on assiste, comme dans notre observation 1, à une fonte véritable et rapide, complète en certains points, des masses ganglionnaires; l'état général s'améliore nettement, les phénomènes d'ordre viscéral, les troubles douloureux, névralgiques, relevant de la compression, diminuent et le malade a pu reprendre son travail, chose impossible jusque-là. Ce résultat fut obtenu après dix-huit mois d'une lymphogranulomatose avérée, constatée histologiquement. La thèse de Denniel est particulièrement probante à ce sujet, ainsi que le rapport récent de Gilbert, de Genève. Sur dix cas traités par cet auteur depuis 1922, sept survies sont notées, avec une amélioration considérable. Dans la thèse de Lacronique, au contraire, sur dix-huit malades, douze n'ont point été soumis aux rayons X; aucun de ces derniers ne dépassa un an d'évolution, sauf un cas de forme bien localisée. Dans la thèse de Colrat, le traitement radiothé-

rapique est institué plus fréquemment; les statistiques sont meilleures. Dans la thèse de Denniel, enfin, les survies dépassent trois ans et même cinq ans à l'exception d'un cas sur dix malades traités.

La radiothérapie doit être *profonde;* c'est, comme l'a montré Gilbert, la condition du succès. La technique employée aujourd'hui en France aussi bien qu'en Allemagne, en Amérique, est la suivante : employer des rayons pénétrants ou tout au moins durs, bien filtrés (un demi-millimètre Zn, deux millimètres Al), appliqués par doses moyennes en des points multiples, même si l'affection semble localisée. Certains ont pratiqué des séances toutes les semaines. Gilbert préconise des séances journalières ou de deux jours en deux jours pendant des périodes variant entre trois et cinq semaines, avec reprise du traitement au moindre symptôme. Dans notre observation 1, les séances furent seulement hebdomadaires et les résultats encourageants. Quelque soit la méthode, le traitement devra être de longue haleine et continué des mois et même des années. Pendant ce temps, on devra être de longue haleine et continué des mois et même des années. Pendant ce temps, on devra surveiller la formule sanguine et arrêter les irradiations seulement si elles déterminent une leucopénie trop accusée; les poussées thermiques, au contraire, ne constituent pas pour Gilbert une contre-indication.

On adjoindra à la radiothérapie le cacodylate de soude, nous l'avons dit, et même comme l'a préconisé Lortat-Jacob, la sérothérapie. Il obtint, en effet, d'excellents résultats en injectant à un malade du sérum de lym-

phogranulomateux traités par la sérothérapie. Il employa la voie sous-cutanée en utilisant les doses de 1/4, 1/2, 3/4, et enfin un centimètre cube continué pendant onze jours. Cette médication coïncida avec l'amélioration du prurit et le traitement par les rayons X, entrepris par la suite semble avoir donné des résultats beaucoup plus rapides que de coutume. La vaccinothérapie, par contre, en partant du corynébactérium Hodgkini, semble devoir être abandonnée.

OBSERVATIONS

Observation I

(personnelle, en collaboration avec le professeur Denechaut)

Monsieur G...., 35 ans, est venu consulter le 14 mars 1925 et a été hospitalisé quelques jours à l'Hôtel-Dieu d'Angers pour des ganglions cervicaux et axillaires. Avant la guerre on ne relève dans le passé de ce malade aucune affection grave. Il nie tout accident spécifique mais avoue l'éthylisme. Il a un frère et une sœur bien portants. Sa femme n'a pas fait de fausse couche mais sa santé a toujours été précaire et elle est morte il y a deux ans environ de tuberculose pulmonaire.

Pendant la guerre il a été blessé à la poitrine : plaie profonde de la région mammaire gauche ayant intéressé le poumon. Le projectile fut extrait, la convalescence fut longue. Depuis cette époque il toussa sans cesse, expectoration abondante dans laquelle on recherche maintes fois le bacille de Koch sans résultat. Il est pensionné à 10 % et sur sa fiche radioscopique on parle de la possibilité de deux lésions pulmonaires encadrant sa blessure de guerre. Il continue à tousser avec des périodes d'amélioration et de recrudescence, semblant avoir fait une poussée plus aigüe en septembre 1923. A cette époque la toux est plus fréquente, l'expectoration plus abondante, muco-purulente et il souffre de dyspnée d'effort.

C'est en janvier 1924 qu'il remarque la présence d'un ganglion cervical droit, quelques petits ganglions voisins se développent dans les semaines qui suivent. Le malade n'y prête qu'une faible attention, ses glandes se développant d'une façon très lente. En janvier 1925 il présente un tout autre état. Des ganglions cervicaux et axillaires bilatéraux se sont développés depuis trois mois, déjà volumieux. Il souffre dans le bras gauche, la moignon de l'épaule et la région mammaire gauche. Ces douleurs

d'abord par crises, deviennent continues, elles s'irradient jusque dans la région de l'omoplate et sont vives surtout la nuit ; le sommeil devient peu à peu impossible. Le 15 mars 1925 c'est un homme exténué, amaigri, pâle, dyspnéïque. Il tousse, il crache, l'expectoration est assez abondante et muqueuse. A l'examen, le faciès est un peu anormal et asymétrique. La fente palpébrale gauche est moins ouverte qu'à droite, le globe oculaire semble plus petit et comme enfoncé dans l'orbite, il existe un myosis net du même côté, enfin la pommette gauche présente un aspect plus vascularisé (syndrôme de Claude Bernard-Horner). On remarque un ganglion considérable angulo-maxillaire droit et des chaînes carotidiennes et sus-claviculaires accusées surtout à gauche. Ces ganglions varient entre le volume d'une amande et celui d'une noisette, ils sont indolores. L'aisselle gauche renferme d'énormes ganglions, assez durs, ne présentant, comme ceux du cou d'ailleurs, aucun point ramolli. Ils sont lisses, non adhérents à la peau et non douloureux. La palpation décèle en outre quelques petits ganglions des deux aines, de l'aisselle droite et de la chaine mammaire droite. Quelques ganglions épitrocléens sont perçus à droite, on ne trouve aucune masse anormale à la palpation profonde de l'abdomen.

Le foie est gros et déborde de trois traverses de doigt les fausses côtes. La rate est grosse et percutable sur douze centimètres multiplié par huit. Les poumons présentent une matité de la base gauche en arrière qui ne correspond à aucun signe stéthoscopique. Les bruits du cœur sont normaux ; la pression artérielle est de 11/7 ; tous les reflexes tendineux, cutanés, sont normaux, les réflexes oculaires également.

Un examen de sang fait en février 1925, et qui nous a été communiqué par le Dr Lhoste, nous donne les renseignements suivants :

Hématies, 4.800.000 ; Leucocytes, 33.000 ; Pourcentage : Polynucléaires, 86 %, parmi lesquels existent 13 % d'éosinophiles ; Lymphocytes en quantité normale ; quelques myélocytes, quelques myéloblastes.

Une biopsie a été pratiquée, deux ganglions cervicaux ont été prélevés. Macroscopiquement ils sont durs et entourés d'une coque fibreuse épaisse, envoyant dans l'intérieur des ganglions des travées de même nature, circonscrivant des logettes remplies de tissus lardacés. Histologiquement on observe des phénomènes de sclérose intense. Au point de vue cellulaire, le ganglion est méconnaissabe : polymorphisme considérable ; on trouve une grande

quantité de polynucléaires neutrophiles, quelques éosinophiles et de nombreux phénomènes de mitose. Les vaisseaux sont entourés d'une gaine celluleuse en bulbe d'oignon. Enfin des cellules géantes de Sternberg signent le diagnostic.

Décembre 1925. Un traitement radiothérapique est institué Depuis le 6 mai 1925 le malade vient chaque semaine à l'hôpital et subit une application de rayons X d'une durée de dix minutes. Deux séances furent faites pour la région cervicale droite ; dans toutes les autres l'irradiation porta sur la région axillaire et sus-claviculaire gauche, en vue d'obtenir une amélioration des phénomènes douloureux. Actuellement le malade se porte relativement bien, il est moins pâle, n'est plus essoufflé et peut faire un peu de bicyclette ; l'asthénie a disparu. Il mange bien et a engraissé de 3 kil. 500. Les douleurs de l'épaule et du bras ont presque complètement disparu. Cette amélioration s'est produite parallèlement à la diminution des ganglions : l'aisselle gauche est complètement libre ; dans la région sus-claviculaire et cervicale gauche on ne sent plus que quelques petits ganglions comparables à de la grenaille. Les ganglions sous-maxillaires gauches et deux gros ganglions situés dans la région mastoïdienne ont disparu. Les adénopathies inguinales sont à peine perçues, et la rate qui n'a jamais été irradiée a diminué et n'atteint plus que les dimensions d'une paume de main. Seuls quelques ganglions cervicaux et axillaires droits persistent. Au point de vue pulmonaire, la toux a notablement diminué et il n'existe plus d'expectoration. Le syndrôme de Claude Bernard est toujours net et l'œil gauche semble actuellement atteint d'une poussée de conjonctivité rebelle.

Une radioscopis du 31 décembre 1925 donne les résultats suivants : le sommet gauche s'éclaire moins bien que le droit. Toute la partie supérieure du poumon gauche est occupée par une masse uniformément opaque, se dirigeant en forme de coin vers la base du cœur. Cette ombre (vue antérieure et postérieure) a la forme d'un triangle dont un angle occuperait la région axillaire, un angle la région apexienne et le troisième la région médiastinale. Cette description est schématique, car seul le bord inférieur est net. Le bord droit est flou et laisse une petite zone claire au sommet ; le bord supérieur est également mal délimité. A droite, trois ou quatre petites ombres arrondies, très opaques, noires, sont visibles dans le champ pulmonaire ; elles sont intra-thoraciques et semblent être des ganglions crétacés ; la plus grosse,

de la dimension d'une amande, correspond au hile ; les autres, disposées au-dessus, se dirigent obliquement vers l'aisselle.

Observation II

(due à l'obligeance du professeur Denechaut)

Monsieur S...., charron, 47 ans, vient consulter le 9 août 1923, pour un ganglion cervical gauche apparu un mois plus tôt et des troubles cutanés persistant depuis près de dix-sept mois. Dans ses antécédents héréditaires on ne relève que l'existence d'un néoplasme de l'instestin, auquel a succombé son père ; sa mère est vivante ; il n'a ni frères, ni sœurs. Personnellement il a fait à 16 ans une pleurésie ; il nie tout alcoolisme et tout accident spécifique. Il a deux enfants bien portants ; sa femme n'a jamais fait de fausse couche.

Les premiers roubles remontent au début de 1922, soit seize mois plus tôt. Il ressent un jour un prurit violent à la poitrine, aux bras, aux jambes, s'accompagnant d'érythème saillant et douloureux au moindre grattage. Le contact des chaussures, la pression des outils, sont suivis d'une rougeur saillante très prurigineuse sur les points même légèrement comprimés. Aux mains, les lourds instruments de charronnage provoquent de véritables durillons rouges et très saillants qui apparaissent au moindre travail et persistent souvent plus de 24 heures. Il s'y joint de la température et un malaise général. Il consulte et est traite pour de l'urticaire récidivant, sans succès.

En juillet 1923, un glanglion apparaît à la région sous-mastoïdienne gauche, assez insidieusement, accompagnée pourtant d'une réaction fébrile ; un mois plus tard nous sommes appelés à l'examiner ; S... nous semble robuste, mais pâle. Le ganglion sous-mastoïdien gauche est du volume d'une noisette, il est indolore. Au-dessous de lui, au niveau de la carotide, on sent une série d'autres ganglions plus petits. Aucun autre trouble n'est noté : les poumons, le cœur sont normaux, la pression artérielle est de 13/9 à la méthode auscultatoire. Le foie est légèrement gros, la rate, les urines normales, les réflexes normaux. Une radioscopie est pratiquée, elle ne montre qu'une sclérose hilaire accentuée aux poumons, mais un médiastin presque opaque, surtout à son tiers moyen. Enfin un examen de sang donne les résultats suivants :

Hématies	4.805.000
Leucocytes	9.300
Pourcentage :	
Polynucléaires	80 %
Mononucléaires	2 %
Lymphocytes	17
Eosinophiles	1

Réaction de Wassermann, négative.

Le diagnostic reste imprécis. Une cure solaire semble faire diminuer le ganglion ; l'urticaire s'atténue d'ailleurs depuis l'apparition de ce dernier ; le malade se trouve mieux, lorsque cinq mois plus tard, en janvier 1924, une poussée ganglionnaire envahit la région carotidienne droite et axillaire gauche. Ces glandes multiples, indolores, non adhérentes, sont du volume d'une noisette, sauf une qui est grosse comme une noix. La cure marine, l'iode sont essayés, mais une poussée se fait à la mer même, à l'aisselle droite, si bien que dans cette année 1924 les deux régions cervicales, les deux aisselles présentent des ganglions rebelles à tous les traitements mis en œuvre, alors que spontanément, semble-t-il, les accidents cutanés se sont tous atténués.

En janvier 1925 il est atteint d'une grippe avec congestion pleuro-pulmonaire gauche. A peine guéri, il voit apparaître de nouvelles glandes à l'angle sous-maxillaire droit, puis six mois plus tard à l'aine gauche ; elles sont du volume d'une noix, d'une amande, dures, rénitantes et indolores. Elles constituent, jointes aux précédentes, des tumeurs volumineuses donnant au cou l'aspect proconsulaire et forment à l'aine gauche une saillie assez notable. Chaque poussée, notons-le, est accompagnée de fièvre allant à 39° et d'une durée de quelques jours le plus souvent.

C'est à cette date (janvier 1925) que surviennent pour la première fois des douleurs, prélude des accidents actuels. Elles siègent au genou gauche ; douleurs survenant par crises, d'une durée d'une demi heure, à paroxysme vespéral et surtout nocturne. Notons que le malade, alors grippé, garde le lit et que l'on ne saurait incriminer la fatigue de la marche et du travail dans cet horaire si caractérisé. Bientôt les crises gagnent la cuisse gauche dans sa région antérieure, puis dans sa face postérieure ; elles rappellent de loin une névralgie sciatique. Quelques semaines plus tard, elles envahissent les reins à gauche surtout, mais à droite également, restant pourtant plus marquées à gauche.

Leur maximum nocturne reste très net ; elles sont d'ailleurs intermittentes, saisissant le malade alors qu'il vient de s'endormir, le réveillant, le forçant à se lever brusquement, puis cessant tout à coup sans disparaître jamais d'une façon complète. Il existe enfin vers cette époque une toux quinteuse, coqueluchoïde, suivie de vomissements glaireux et qu'aucune modification stétacoustique ne permet d'expliquer.

Peu à peu les douleurs semblent s'apaiser, surtout à la cuisse gauche se localisant aux lombes, lorsque le 18 septembre 1925, S... sent des fourmillements dans les deux pieds et les jambes, puis les membres inférieurs s'alourdissent, il traîne les pieds en marchant, et le 24 septembre survient une rétention d'urine nécessitant un sondage. L'examen montre une diminution manifeste de la force musculaire au niveau des deux membres inférieurs, avec exagération notable des réflexes rotuliens et achilléens, clonus des deux côtés, extension bilatérale du gros orteil. L'exploration de la sensibilité ne donne qu'une hypoesthésie à la face antérieure des deux cuisses ; enfin la pression profonde de l'hypocondre et du flanc gauche permet de sentir la présence d'une masse polylobée, dure, indolore, manifestement ganglionnaire, couchée sur le flanc gauche de la colone dorso-lombaire. Le diagnostic de paraplégie douloureuse est évident, et l'on ne peut s'empêcher d'incriminer une propagation à la colonne dorsale de cette tumeur sentie sous le diaphragme gauche. Une radiographie des dernières dorsales et des premières lombaires est alors pratiquée ; elle montre, vue d'avant en arrière, un aplatissement de forme trapézoïdal, de la 11e dorsale, dont la partie gauche est particulièrement étroite. Les disques intervertébraux sont complètement normaux. La radiographie latérale droite confirme ces lésions, montrant que la vertèbre a des contours nets non dentelés.

La radiothérapie profonde, mise en œuvre, n'a pu empêcher la paraplégie de devenir complète ; seuls les réservoirs ont recouvré leur fonctionnement normal ; le malade n'est plus sondé depuis la deuxième application de rayons. Au 19 octobre la motricité est abolie dans les deux membres inférieurs ; l'on note une atrophie musculaire marquée du quadriceps gauche très nette, mais moindre du droit. Les réflexes rotuliens sont vifs à droite, conservés mais plutôt diminués à gauche ; les achilléens également exagérés ; le réflexe plantaire est en extension des deux côtés, avec éventail des autres orteils. Le réflexe anal est conservé. Il existe une hypéresthésie manifeste en ceinture remontant à quelques centimètres au-dessous des dernières côtes, dépassant en bas

l'ombilic et les crêtes iliaques. Au-dessous commence l'hypoesthésie très marquée dans les deux membres ; sa limite supérieure facile à délimiter atteint en dedans l'épine pubienne, descend latéralement jusqu'au bord supérieur du grand trochanter, pour remonter en arrière jusqu'à la crête iliaque. Les réflexes de défense apparaissent à la moindre excitation cutanée ; leur limite supérieure s'arrête à trois travers de doigt au-dessous de l'arcade crurale à gauche, et à quatre à droite.

Quant aux douleurs, elles persistent dans les deux régions lombaires, survenant par crises à maximum nocturne. Le prurit très atténué n'occupe plus que les jambes jusqu'aux genoux, il ne s'accompagne plus d'érythème comme pendant les dix-huit premiers mois de la maladie. Les masses ganglionnaires un instant diminuées sous l'action de la radiothérapie, réapparaissent au cou, aux aisselles, à l'aine gauche ; elles remplissent en grande partie l'abdomen, le malade a des crises réitérées de diarrhée, et il meurt en janvier 1926 dans le marasme.

Tel est ce malade qui, exactement en quatre années, a passé par trois phases successives : la première prurigineuse et érythémateuse d'une durée de seize à dix-sept mois (février 1922 à juillet 1923), la seconde ganglionnaire ayant évolué par poussées avec fièvre également en dix-huit mois (juillet 1923 à janvier 1925) ; la troisième paraplégique douloureuse ganglionnaire depuis janvier dernier, et accompagnée de diarrhée finale. La lésion vertébrale semble localisée au niveau des deuxième, troisième, quatrième segments lombaires, et résulter d'un envahissement de la onzième vertèbre dorsale. Notre radiographie montre un écrasement manifeste en coin de cette vertèbre avec intégrité des disques intervertébraux sus et sous-jacents. La perception de masses ganglionnaires dans l'hypocondre gauche, enfin, semble prouver un envahissement par contiguïté de la colonne dorso-lombaire par cette masse profonde.

Il nous fut impossible de pratiquer une biopsie ; l'évolution de la maladie est assez typique pourtant pour admettre l'existence d'une lymphogranulomatose à évolution, lentement mais sûrement, progressive. Cette observation intéressante en elle-même, l'est encore et surtout croyons-nous, par la lésion de la onzième vertèbre dorsale ; elle reproduit en effet d'une façon typique l'image du cancer secondaire vertébral, si magistralement décrit récemment par MM. Sicard, Costè, Belot et Castaud, et répond par l'affirmative à l'idée émise par ces auteurs que le lympho-

granulome peut, à un stage de son évolution, provoquer au niveau des vertèbres « des tassements de même ordre que ceux qui se produisent dans les néoplasmes vertébraux ».

Observation III

(professeur Denechaut)

Monsieur C..., 63 ans, employé retraité, vient consulter le 19 novembre 1925, pour des ganglions de la région sus-claviculaire et carotidienne inférieure droite. Sans antécédents héréditaires intéressants, il n'a fait lui-même aucune maladie ; il nie tout alcoolisme et toute spécificité ; il est marié, sans enfants, sa femme n'a pas fait de fausse couche.

C'est en octobre 1925, un mois avant notre premier examen, qu'il remarque l'apparition d'une grosseur non douloureuse dans la région cervicale antérieure droite. Ils suit un traitement iodé, et cette masse diminue sans disparaître ; il ne présenta aucune éruption, aucune tache à la peau. Il tousse et crache le matin depuis quelques temps. Actuellement c'est un homme assez robuste, à peine amaigri ; il présente au niveau de la partie antérieure droite du cou une masse ganglionnaire du volume d'une grosse noix verte, unique, peu mobile, légèrement lobée et molasse ; elle semble se prolonger dans la fosse sus-claviculaire droite, au niveau de laquelle on remarque une circulation collatérale notable. Cette circulation veineuse s'étend jusqu'au niveau de l'épaule droite et déborde légèrement à gauche sur la face antérieure du cou. Elle est comprise surtout dans l'espace situé entre les trapèzes et le sternocleido-mastoïdien. Aucun ganglion du côté opposé ; rien de net aux aines, aux aisselles.

Le foie et la rate sont normaux ; l'abdomen est souple et normal. Aux poumons on constate une forte obscurité et une submatité du sommet droit ; rien à la base droite, si ce n'est une légère diminution du murmure vésiculaire. On ne trouve rien à gauche. La pression artérielle est de 13/8 ; tous les réflexes sont normaux, les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Un examen radioscopique est pratiqué et les poumons sont examinés. A gauche rien d'intéressant. A droite on découvre une masse uniformément sombre occupant plus de la moitié du premier espace, partant du médiastin et descendant obliquement en bas et en dedans vers le septième espace. Son bord droit est net

et son aspect général dessine une pyramide à pointe arrondie, surmontant la crosse de l'aorte à droite, mais sans continuité parfaite avec elle. En oblique, le médiastin est occupé par cette masse dans son tiers supérieur ; il est libre dans ses deux tiers inférieurs. En résumé, masse un peu polylobée cervicale droite filant dans l'espace sus-claviculaire et correspondant avec une masse médiastinale évidente à l'écran, plus volumineuse. Un examen de sang du 20 novembre 1925 donne les résultats suivants :

Réaction de Wassermann	négative
Globules rouges	4.464.000
Leucocytes	7.440
Pourcentage :	
Polynucléaires neutrophiles	59 %
» éosinophiles	18 %
» basophiles	2 %
Lymphocytes	18 %
Grands mononucléaires	3 %

Observation IV

(service de clinique médicale 1921)

Madame R..., 57 ans, est entrée à l'hôpital le 13 septembre 1921, pour des ganglions accompagnés de phénomènes cutanés.

Cette malade ne présente rien d'intéressant au point de vue héréditaire. Parmi les collatéraux, un frère a présenté dans sa jeunesse un état anémique assez intense. Personnellement la malade a eu une rougeole à 6 ans ; dans sa jeunesse elle manifesta une tendance à l'enbompoint assez marquée ; elle était pâle, ne fut réglée qu'à 20 ans, et jusqu'à l'âge de 32 ans, année de son mariage, elle présenta des règles irrégulières, avec retard, et entre temps des pertes blanches abondantes. En 1906, à l'âge de 42 ans, elle est opérée pour un rein flottant. En 1916, ablation du rein droit, dont on ignore la cause exacte. Ménopause à 54 ans.

En 1918, à l'âge de 55 ans, elle ressent un jour des démangeaisons aux jarrets qui revêtent bientôt à droite les caractères d'un prurit intense ; ce prurit a des périodes d'exacerbation et d'amélioration, et jusqu'en 1920 la peau reste normale. A cette époque, en octobre, une rougeur diffuse apparaît sur la face qui, rapidement, prend une teinte foncée. Peu à peu cette rougeur

s'étend sur le tronc, l'abdomen et les membres ; la malade remarque le développement de tumeurs axillaires, inguinales. En 1921 l'état s'aggrave, les rémissions sont de plus en plus courtes, elle entre le 13 septembre à l'hôpital. A ce moment la malade présente des adénopathies. Au point de vue cutané, c'est l'aspect d'une érythrodermie exfoliatrice. La peau du corps est rouge foncé parsemée de squames de faibles dimensions qui se détachent avec facilité. Cette peau est épaissie un peu sur la face, au niveau du front, du nez, du menton ; peau irrégulière, non lisse, desquamée, soulevée par le relief de grosses veines temporales. Les oreilles sont épaissies et cornées, et le sillon rétro-auriculaire est profondément fissuré au niveau de l'anthélix et du lobule. Sur le corps, des granulations moins importantes semblent s'arrêter au niveau de la région mammaire ; au-dessous, la peau est simplement ridée, mais lisse et plus rose ; l'épiderme pourtant est sec et parcheminé, dépourvu de la faculté de sudation et d'excrétion séborrhéïque. Aux mains, aux pieds, on trouve les caractères d'une kératodermie plantaire et palmaire. Les membres supérieurs sont couverts de larges squames, et l'on trouve des sillons profonds et douloureux au niveau des plis de flexion. La face antérieure du cou, le creux poplité portent des stries semblant résulter d'un grattage intensif. De fait le prurit est intense, et depuis six mois elle présente des démangeaisons par crises intermittentes avec prédominance non exclusive. Elle ressent en outre, au moment de ces crises, une sensation de chaleur, mais n'aurait jamais eu de poussée thermique. Actuellement nous ne trouvons pas de température.

L'adénopathie est importante aux aines où l'on trouve des ganglions plus ou moins volumineux, durs, indolores, mobiles, glissant sous la peau et sur les plans profonds, au nombre de cinq ou six tant à droite qu'à gauche. Dans l'aisselle, ils ont les mêmes caractères, mais sont moins nombreux et ne dépassent pas le volume d'une noix. On trouve des ganglions sus-épitrocléens accusés et des chaînes cervicales qui, au dire de la malade, sont en voie d'augmentation.

La rate est perceptible à deux travers de doigt au-dessous des fausses côtes, et l'aire de matité est assez considérable ; on n'observe pas de troubles digestifs, pas de dyspnée. La malade ne manifeste aucun phénomène respiratoire, circulatoire anormal. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine, et les réflexes sont partout nettement perçus. L'examen du sang révèle une leucocytose assez nette sans modification notable du pourcentage.

En présence d'un Wassermann douteux, un traitement anti-syphilitique est essayé ; la malade est sortie de l'hôpital sans grande amélioration, et nous n'avons pas de renseignements sur son évolution ultérieure.

Observation V

(due à l'obligeance de MM. les Docteurs Papin et Lathrille)

M. L. M., 25 ans, marchand ambulant. Nous ne connaissons rien des antécédents héréditaires du malade. On sait seulement qu'il est né dans un milieu misérable et qu'il a deux sœurs qui furent traitées dans un centre anti-vénérien. Comme antécédents personnels nous notons une blennorragie grave au régiment, il y a quelques années ; il a subi à ce moment également un traitement anti-spécifique. Depuis sa sortie du régiment, il a été soigné à l'hôpital d'Angers, où il subit une série de novarsénobenzol au cours de l'année 1921. Il avait déjà à ce moment un état général médiocre et présentait aux aisselles, aux aines, des ganglions gros comme des amandes. Un premier Wassermann fait à cette date est positif ; le malade sort de l'hôpital et fut suivi depuis au dispensaire antivénérien. On est frappé par la persistance de l'adénopathie qui ne cède à aucun traitement anti-syphilitique. Un examen de sang est alors fait qui, ne permettant pas le diagnostic d'une leucémie, pouvait laisser cependant l'hypothèse d'un syndrôme pseudoleucémique, en particulier d'une lymphogranulomatose (polynucléose neutrophile).

Sur ces entrefaites, le malade est transféré, pour des raisons extra-médicales, à la Maison centrale de Fontevrault, où nous avons retrouvé sa trace. On sait qu'il a subi plusieurs séries d'arsénicaux et, dans les intervalles, un peu de cyanure de mercure. L'adénopathie inguinale, axillaire, persiste toujours. Bien plus, au cours de la dernière série de Novarsénobenzol qui correspond environ au mois d'avril 1923, on assiste à une véritable transformation dans la marche du processus ganglionnaire qui semblait restée à peu près stationnaire depuis plusieurs années. En effet, à cette époque, avril 1923, on assiste à une véritable poussée lymphatique ; les ganglions existant déjà aux aines, aux aisselles, au cou, doublent de volume ; la rate est percutable ; pas de phénomène prurigineux. Les ganglions sont fermes, indolores, la peau reste normale à leur niveau, et dans les mois qui suivent, d'autres

se forment en des points où l'on n'en trouve pas habituellement.

En août, on assiste à la formation de nodules cutanés dans la région mammaire, dans la région sus-pubienne, et en un mois le malade est littéralement « pommelé » de nodosités, de tumeurs cutanées variant entre une noix et un œuf. La peau prend à leur niveau une coloration rouge violacée ; des œdèmes qui jusque là s'étaient manifestés d'une façon fugace s'installent. Deux mois plus tard, en juin 1923, les ganglions commençent à s'ulcérer par un processus de sphacèle dans leur partie centrale ; elles sont creusées à pic, en cratère, et leur fond légèrement sagneux est comme lardacé. Il se produit une sorte de suintement plutôt qu'une suppuration franche. Ce n'est pas une fonte casséeuse, mais l'issue journalière d'une sérosité louche, abondante, d'odeur fétide. Cette ulcération n'intéresse pas seulement les nodules, mais semble atteindre les ganglions, notamment au niveau de l'aine. Les œdèmes augmentent considérablement, les jambes, les cuisses, le scrotum, sont envahis, et au ventre la peau prend un aspect infiltré avec des replis durs parsemés de masses ganglionnaires. L'état général baisse vers juillet ; le malade aurait fait un épanchement pleural droit abondant, qui ponctionné une fois, ne se serait pas renouvelé ; le liquide était louche et légèrement filant.

Dès lors, l'état devient lamentable : des escarres fessières se forment ; les œdèmes deviennent volumineux ; le malade est bosselé de nodosités en majorité ulcérées, et inonde chaque jour des paquets de coton hydrophile. Il traîne ainsi plusieurs mois. Une nouvelle réaction de Wassermann, faite le 1er décembre 1923, est négative. Devant l'échec du bismuth, du mercure, de l'arsénic, on essaie un traitement à l'émétine sans aucun résultat. A ce moment la cachexie est intense, le faciès est bouffi, blafard ; les jambes présentent un aspect éléphantiasique ; le malade est dyspnéïsant et présente à cette période terminale l'aspect du mycosis fongoïde. La mort survient le 24 décembre 1923.

Observation VI

(personnelle, en collaboration avec le Docteur Larget-Piet)

Monsieur C., cultivateur, 54 ans, est examiné pour la première fois en mars 1924 pour une adénopathie axillaire et inguinale accompagnée d'œdème de la jambe gauche. Ne présentant aucun antécédent héréditaire intéressant, il n'a fait dans le passé aucune

maladie grave ; aucun antécédent bacillaire. Il nie la syphillis, mais avoue un éthylisme marqué. Sa femme, bien portante, n'a pas fait de fausse couche, et ses enfants ont une constitution robuste.

Il a remarqué, plusieurs mois avant cet examen, c'est-à-dire en janvier 1924 environ, la présence de ganglions cervicaux, puis de ganglions inguinaux peu accusés ; mais, n'en souffrant pas, il n'y attache aucune importance. C'est en mars 1924, que l'œdème survenant à la jambe gauche, et la persistance des glandes le décident à consulter. A l'examen, c'est un homme d'assez forte constitution, qui présente un œdème assez considérable de la jambe gauche ; œdème mou, blanc, non douloureux, augmentant à la marche et surtout marqué le soir. La jambe droite, les lombes, les bourses, les membres supérieurs, sont indemnes. L'adénopathie est déjà volumineuse ; elle comprend un paquet axillaire gauche gros comme un œuf, un paquet inguinal gauche, du volume de deux œufs côte à côte, quelques ganglions gros comme des noisettes sous le bras droit, et à peine marqué au cou. Pas de signes à la peau, pas de nodosités, pas de prurit. Les poumons, le cœur, le système nerveux sont normaux. Il n'existe pas de troubles digestifs, mais on note une grosse rate, percutable sur trois travers de doigt, et un gros foie qui déborde de deux à trois travers de doigt les fausses côtes. L'iode, l'arsénic sont essayés. Le malade n'a pu être suivi à cette époque et n'est revu qu'au mois de décembre.

En décembre 1924, l'œdème persiste dans les mêmes proportions, mais les ganglions ont augmenté considérablement : ils atteignent à l'aine gauche le volume d'une grosse pomme ; à l'aine droite, formés depuis mars, ils atteignent celui d'un œuf. Les ganglions axillaires gauches sont gros comme deux œufs, et se prolongent en chapelet dans la région mammaire par de petites nodosités grosses comme des pois. Toutes ces masses sont plutôt dures ; ne présentent aucun fluctuation. Elles sont mobiles sous la peau qui est normale à leur niveau, et mobiles sur les plans profonds. Aucune rougeur, aucune douleur. D'autres petites nodosités sont observées dans le tissu cellulaire sous-cutané de la fosse iliaque gauche et de la région sus-pubienne. Vers la fin de décembre 1924 apparaît en outre une éruption érythémateuse sur la poitrine, avec des périodes d'amélioration et de rechute ; c'est un érythème assez étendu, non prurigineux. A cette date, il vient au laboratoire pour un examen de sang, et l'on note les phénomènes suivants : œdème des cuisses et du bas-ventre, présentant un aspect érythémateux ; cette rougeur remonte même jusqu'au creux

épigastrique. Au niveau du flanc gauche, dans la région correspondant à la rate, il existe sur la peau un placard érythémateux large comme la main, légèrement surélevé. Le malade souffre à ce niveau d'un prurit intense ; l'examen du sang, fin décembre 1924, donne :

Réaction de Wassermann	négative
Hématies	4.405.000
Leucocytes	7.750
Pourcentage :	
Polynucléaires neutrophiles	92 %
» éosinophiles	1 %
Lymphocytes	6 %
Grands mononucléaires	1 %

Le malade est revu plusieurs fois à cette époque ; les ganglions restent sensiblement stationnaires, mais l'œdème, avec des périodes d'amélioration, augmente d'une façon progressive ; la cuisse et la jambe gauche sont déjà énormes, et le scrotum prend le volume d'une tête d'adulte. Le foie et la rate sont inchangés ; le malade ne présente auctun signe de néoplasie viscérale ; l'aspect est celui d'une maladie de Hodgkin, que jusque là l'allure clinique ne semble point démentir. On commence à cette époque un traitement radiothérapique.

En juin 1925, on note l'état suivant : les paquets glanglionnaires ont égèrement augmenté, ils présentent par places des sortes de bosselures dures, dont quelques-unes sont serties d'un liseré violacé. La peau devient adhérente aux nodosités de la région mammaire et de la fosse iliaque gauche, et même aux ganglions de l'aisselle et de l'aine gauche. La jambe et la cuisse gauche présentent le double du volume normal. Pas de signes cardiaques.

Le 27 juillet, après six mois environ de traitement, un nouvel examen de sang est fait, qui donne :

Hématies	4.557.000
Leucocytes	14.880
Polynucléaires neutrophiles	85 %
» éosinophiles	2 %
Lymphocytes	8 %
Grands mononucléaires	5 %

A cette date, l'un des ganglions axillaires gauche avait une

tendance à se sphacéler au niveau d'une des bosselures signalées plus haut. En septembre 1925, nous avons eu l'occasion, au cours d'un remplacement, de voir ce malade. Nous avons été appelé près de lui pour des hémorroïdes turgescentes, douloureuses, en pleine poussée, relevant à n'en pas douter de phénomènes de compression profonde. Le malade ne sort plus de son lit, il est pâle, asthénié ; la jambe et la cuisse gauches ont pris un aspect éléphantiasique, alors qu'à droite on provoque à peine le godet. Le ventre est tendu et impossible à palper profondément. Au niveau de la région mammaire, les nodosités signalées sont sphacélées, noirâtres en leur centre et entourées d'un liseré enflammé. Chaque paquet ganglionnaire a suivi dans le mois précédent une marche semblable, et actuellement, on observe au niveau de l'aine droite, de l'aine gauche, de l'aisselle gauche et sur la face latérale gauche du thorax, de véritables tumeurs ulcérées. Elles sont taillées à pic, en cratère, à bords anfractueux et à fond grisâtre. Des parcelles lardacées s'en détachent fréquemment sans aucune hémorragie. Il en sort un liquide clair, abondant et fétide. Des escarres fessières se sont formées qui rendent douloureux le plus léger mouvement ; la température à cette date est à 38°, le pouls est régulier à 90 ; pas d'appétit, l'état est lamentable, cachectique.

Huit jours plus tard des étouffements, une dyspnée intense débutent brusquement au cours d'une matinée. A l'examen, le malade présente une dyspnée formidable, bruyante, sans tirage susternal, le faciès est angoissé ; on note un peu de cyanose des lèvres, du nez ; pas d'œdème en pélerine. On trouve un cœur peu palpable, les bruits sont sourds, absolument irréguliers. On remarque autant qu'on peut en juger, le malade ne quittant pas le décubitus dorsal, que l'hémithorax gauche bombe et présente de la matité sur la ligne axillaire. L'exitus survient le soir même dans un état épouvantable. En résumé, trois périodes peuvent se distinguer dans cette évolution : la première ganglionnaire avec tendance à la généralisation ; la seconde ganglionnaire également avec phénomènes cutanés, érythrodermie et formation de nodules, toutes choses que l'on retrouve dans une lymphogranulomatose normale ; l'examen du sang confirmait cette hypothèse ; la troisième période présente l'aspect du mycosis fongoïde avec une leucocytose un peu plus marquée et un syndrôme médiastinal terminal.

Observation VII

(Service de clinique médicale 1919-20. — Mycosis fongoïde)

Mme J. M..., 48 ans, est entrée à l'hôpital le 11 décembre 1919, pour des phénomènes prurigineux intenses, des manifestations cutanées variées et des adénopathies. On ne relève dans les antécédents héréditaires de cette malade aucun fait intéressant. Mariée à 26 ans elle eut deux enfants dont l'un est mort en bas âge. Pendant les sept années qui suivirent sa première grossesse, elle aurait présenté des troubles étiquetés métrite hémorragique. Aucune maladie infectieuse dans le passé si ce n'est une rougeole peu grave à 17 ans. Jusqu'à l'âge de 43 ans, pas d'autre maladie. Le 6 juin 1914 cette femme fut atteinte d'une poussée érythémateuse d'une durée de quinze jours, accompagnée de fièvre et d'albuminurie que l'on a qualifiée d'érésypèle. L'année suivante, 7 juin 1915, le même incident se reproduit.

En octobre 1915 apparaissent dans la région lombaire des nodules rouges qui grossissent très vite. Ils sont très prurigineux. La malade, alors à Paris, va consulter à Saint-Louis, où l'on institue un traitement radiothérapique. Ses tumeurs fondent en une semaine. Pendant un mois la malade retrouve le calme, le prurit a disparu. Il réapparait comme symptôme isolé en décembre 1915. Il est continu et prédomine aux membres inférieurs ; la malade commence alors à se gratter, et c'est à ce moment qu'apparaissent des poussées éruptives. Ce sont également, au niveau des membres inférieurs, des rougeurs brunâtres, lenticulaires, d'autres comme des pièces de monnaie, planes sans aucun relief, rugueuses, rosées, farineuses et très sèches. Elle retourne à Saint-Louis à chaque nouvelle poussée, et la radiothérapie amène une amélioration immédiate. Pendant plus de trois ans elle fréquente ainsi le service du Dr Broc, présentant des périodes d'exacerbation et de rémission. Déjà des adénopathies cervicales et axillaires se sont développées insidieusement, sans qu'elle se souvienne exactement de leur début.

Elle quitte Paris et vient à Angers en novembre 1919. Depuis cette époque elle constate une exaspération de tous les symptômes cutanés : des plaques rugueuses, rouges, apparaissent sur presque toute la surface des téguments, ne laissant que de faibles intervalles de peau saine ; de véritables tumeurs se développent progressivement. Torturée par le prurit, elle entre à l'hôpital le 11

décembre 1919. A cette époque on constate un état d'amaigrissement relatif, un air préoccupé et souffrant ; l'appétit est conservé et on ne trouve aucune température. L'attention est immédiatement attirée par le faciès qui réalise, au niveau du front, le type du « léonthiasis ». On observe des plaques d'érythème légèrement brunes, isolées sur le côté droit de la face, d'autres confluentes, inégales, mamelonnées. Par places, les téguments ne sont pas surélevés, mais seulement rouges et pitiriasiformes, voire même croutelleux ; par places, au contraire, formant de véritables masses surélevées, arrondies, confluentes, qui rappellent au plus haut point les éléments érythémateux produits par le bacille de Hansen. L'oreille est le siège d'une éruption érythémato-vésiculeuse suintante.

Au fur et à mesure que l'on se rapproche de la région du cou, le caractère des éléments se modifie, la peau s'épaissit et se plisse ; des striations nombreuses, parallèles, témoignant d'un grattage intensif, sont observées au niveau des plaques lichénifiées. Sous la narine droite, une tumeur grosse comme une pièce de cinquante centimes fait une légère saillie ulcérée et prurigineuse. Le cou est entouré d'un véritable collier de tumeurs à tous stades, depuis le simple érythème plan jusqu'aux nappes saillantes, toutes dures, fortement infiltrées. A mesure que l'on descend vers la région du tronc, ces nodosités et ces infiltrations prennent plus d'importance, formant une véritable carapace irrégulière. Ces lésions atteignent leur maximum au niveau des tumeurs proprement dites, qui présentent la grosseur d'un œuf de pigeon dans la région des flancs, une à droite, l'autre à gauche. Elles sont légèrement cessiles, celle de droite est violacée avec des traînées télangiectasiques, celle de gauche est ulcérée, ouvrant un large cratère anfractueux, au fond duquel une substance grisâtre, visqueuse, difficilement déhiscente, cache l'état du tissu sous-jacent.

En avant, les éléments ne respectent acune région, puisqu'au dessus des genoux se retrouvent les éléments décrits sur le thorax : plaques érythémateuses, placards érythrodermiques, etc... Les membres inférieurs sont partiellement indemnes au niveau de la face antérieure des genoux et de la chaussette, ainsi qu'au niveau des surfaces plantaires et palmaires. Il existe une alopécie complète du pénis et des aisselles, mais qui rescecte complètement le cuir chevelu.

On retrouve actuellement au milieu et sous les éléments cutanés des adénopathies cervicales qui, aux dires de la malade, sont

apparues assez précocement. Même état des ganlions de la région axillaire ; aux deux aines on découvre de petites masses ganglionnaires beaucoup moins volumineuses. La rate est un peu grosse à la percussion, mais ne peut être palpée ; le foie paraît normal. Les poumons présentent de l'emphysème sans bronchite ni congestion actuellement. Le cœur, le système nerveux, sont normaux. Le reflexe lumineux, entre autres, est conservé. Cette malade, que nous avons eu l'occasion de voir à cette époque, n'a pu être suivie par nous, mais nous avons appris qu'elle était morte peu de temps après dans la cachexie, souffrant d'un prurit intolérable et couverte de tumeurs cutanées.

Observation VIII

(personnelle) Pseudo-leucémie tuberculeuse

M. B..., 64 ans, cultivateur, est entré le 5 janvier 1925 dans le service de Clinique médicale pour des ganglions multiples. Dans les antécédents héréditaires on ne relève que l'existence d'un néoplasme de la face dont sa mère serait morte à 65 ans. Sa femme est bien portante et n'a pas fait de fausse couche. Personnellement il a des antécédents assez chargés, notamment au point de vue pulmonaire. On relève une diphtérie dans le bas-âge ; à 11 ans, une bronchite avec température et rechutes, d'une durée de trois mois, suivie d'une longue convalescence. A 25 ans il présente une seconde affection de l'appareil respiratoire d'une durée de sept semaines, avec toux, fièvre, expectoration mucopurulente. Aucune adénopathie dans l'enfance. Il nie tout accident vénérien et tout éthylisme. Il a eu un fils mort à la guerre.

En août 1924, il y a six mois environ, il ressent de la lassitude sans cause, il ne maigrit pas, l'appétit est conservé, et c'est en octobre, il y a trois mois, que son entourage lui fait remarquer la présence d'une petite glande, grosse comme une noisette, à la partie postérieure du cou. Il n'y attache aucune importance. Dans les semaines qui suivent se produit alors un engorgement ganglionnaire de la région cervicale antérieure et sous-maxillaire ; petites glandes dures, nombreuses, indolores, grosses comme des noisettes. Enfin troisième étape : en novembre, il y a deux mois, apparaissent de petits ganglions gros comme des amandes, successivement aux aines, aux aisselles. Un symptôme se développe parallèlement, c'est la dyspnée d'effort qui prend

des proportions considérables, puisqu'il y a trois semaines il est obligé d'arrêter tout travail. Enfin il se met à tousser : la toux est sèche, quinteuse, sans expectoration. Les ganglions augmentent, notamment aux aines, et de l'œdème malléolaire apparaît, depuis douze jours, chaque soir, malgré le repos. Pas de prurit, aucune réaction fébrile durant tout ce début.

Le 3 janvier 1925 le malade est examiné systématiquement. Il présente un bon état général, un appétit conservé et ne manifeste aucune température depuis son entrée. Un symptôme domine tous les autres : l'adénopathie. Aux aisselles, aux aines, des deux côtés, font saillie des paquets ganglionnaires, gros comme trois ou quatre noix réunies. Ils sont légèrement aplatis, plutôt mollasses, mais non fluctuants. Ils sont absolument indolores, mobiles, et recouverts d'une peau saine non adhérente. Le ganglion initial dans la région de la nuque est resté isolé et a peu augmenté de volume ; il est actuellement gros comme une amande, dur, et roule sous le doigt ; mais une adénopathie importante s'est développée en avant, formant des chaînes sous-maxillaires et carotidiennes, surtout nettes à gauche. Ces ganglions ne dépassent pas le volume d'une petite amande. Les ganglions épitrocléens sont nets. Enfin sur la face antérieure du thorax, le long du grand pectoral, et au niveau des espaces intercostaux, sur la ligne axillaire gauche, on perçoit de petits nodules assez durs, gros comme des noyaux de cerises, disséminés, prolongeant sous la peau la masse axillaire. Des nodules semblables sont retrouvés dans la région sus et sous-claviculaire gauche, dans la région sus-épineuse gauche et même sous les téguments de l'abdomen, où une petite masse grosse comme une noisette est perçue sur le bord externe du grand droit gauche, à quelques centimètres de l'ombilic. Rien à la palpation profonde de l'abdomen. La rate se percute sur une petite paume de main, mais ce n'est pas palpable, et le foie lui-même dépasse légèrement les fausses côtes. Les amygdales sont normales. L'œdème persiste toujours à la face dorsale des pieds et des malléoles ; le front lui-même, à l'arrivée du malade, semble être un peu infiltré et comme bigarré de zones érythémateuses ; la peau du nez est sèche, rouge par places, avec une desquamation légère. Il s'y joint une cyanose manifeste des extrémités, des mains, du nez, des oreilles, contrastant avec la pâleur générale et la décoloration des conjonctives. Enfin nous rappelons la toux fréquente, tenace, depuis plusieurs semaines, la dyspnée d'effort importante signalée déjà et la fatigue au moindre mouvement.

Aux poumons on trouve une sonorité diminuée à la base droite et un souffle hilaire expiratoire à droite et à gauche. Le cœur présente une pointe un peu abaissée. La pression artérielle est de 13 ½/7 ½. Les bruits sont un peu sourds ; rien d'autre à l'auscultation. La radioscopie montre deux sommets voilés, de fortes travées ganglionnaires entourant tout le système cardio-aortique, et un médiastin opaque dans toute sa hauteur. Le cœur gauche est un peu gros et ses limites à droite sont masquées par des travées obscures. Les sinus costo-diaphragmatiques sont un peu émoussés. Un examen de sang donne les résultats suivants :

Hématies	3.000.000
Leucocytes	11.200
Pourcentage :	
Polynucléaires neutrophiles	80 %
» éosinophiles	1 %
Lymphocytes et monos moyens	17 %
Grands mononucléaires	3 %

Pas de globules blancs ni de globules rouges anormaux.

Les urines sont abondantes depuis son entrée à l'hôpital, normales. Le système nerveux et le tube digestif sont normaux. En résumé : adénopathie généralisée superficielle et médiastinale, sans tendance au ramollissement, avec anémie assez marquée et polynucléose neutrophile nette.

Le 12 janvier débute une poussée fébrile durant quelques jours (cinq à six) et ne dépassant pas 38°, sans aucune cause apparente. On pense à une lymphogranulomatose et l'on commence la radiothérapie. Nous avons suivi l'évolution de ce malade jusqu'à l'exitus, le 24 mars 1925, et nous avons vu se développer parallèlement des phénomènes de compression médiastinale avec asystolie, des phénomènes généraux avec cachexie, et finalement un épanchement pleural et une ascite terminale, sans aucune tendance au ramollissement des ganglions.

Le 20 janvier la courbe des urines, qui a baissé progressivement, n'atteint plus que cinq cents grammes ; on relève une tachy-aryhthmie légère ; la maxima est tombée de 13 à 9. Les œdèmes augmentent aux jambes, aux cuisses, gagnent le scrotum, les lombes, l'abdomen, et le malade passe de 71 à 75 kilogs. La dyspnée prend des proportions inquiétantes, la toux quinteuse est plus fréquente, et l'on remarque un matin un œdème

localisé de tout le membre supérieur gauche assez accusé et dur, ainsi qu'une légère bouffissure de la face. Pas de température. Un drastique est donné le 26 janvier, suivi de théobromine. La maxima remonte à 11 le 30 janvier, et les urines atteignent 1.000 grammes. Les séances de radiothérapie sont poursuivies, et le 14 février 1925 on notait une réelle amélioration : la toux a beaucoup diminué, ainsi que les ganglions cervicaux et les ganglions axillaires gauches. Les œdèmes ont regressé et les urines sont à 2.500 grammes. Pourtant la dyspnée et la tachycardie sont toujours accusées, et la pression maxima est revenue à 9. Le faciès est émacié et les conjonctives plus pâles ; un second examen de sang révèle la même anémie et la même polynucléose neurophile.

Un fait nouveau survient le 22 février 1925 ; on trouve le malade assis dans son lit, avec de la dyspnée d'effort et de décubitus et une température à 38°5. L'examen révèle l'existence d'un épanchement pleural de la base droite, développé insidieusement et qu'on est obligé de ponctionner en présence de la gêne du malade. 800 grammes seulement sont retirés, mais un soulagement immédiat survient ; l'examen cytologique révèle de nombreux lymphocytes. Le Rivalta est positif. Depuis cet incident la température oscille entre 38° et 39° ; l'état général baisse de plus en plus. On constate un amaigrissement rapide, et l'épanchement se reforme assez vite. Le 18 mars on note un état cachectique intense : maigreur, pâleur, yeux excavés, température entre 38° et 39° ; l'épanchement pleural est important, l'abdomen est ballonné, et une ascite libre abondante s'est constituée.

Le 24 mars, mort dans la cachexie avec anasarque, température, phénomènes de dyspnée intense et des ganglions, qui extérieurement du moins, semblent avoir diminué. La nécropsie révèle : 1° une polysérite : ascite abondante avec aspect dépoli et granuleux du péritoine et de l'épiploon qui est très épaissi. Fausses membranes sur le colon. Epanchement pleural droit avec fauses membranes et adhérences. Péricardite avec léger épanchement et fausses membranes. 2° une adénopathie généralisée : ganglions à la racine des membres ; ganglions à la base du mésentère, scléreux, de la grosseur d'un haricot, d'autres sont trouvés dans le mésocolon ; des masses ganglionnaires plus volumineuses sont trouvées aux deux hiles pulmonaires, certains sont anthracosiques, traînées ganglionnaires le long de la bronche gauche et sur la face antérieure de la trachée dont le volume varie entre celui d'une noisette et d'un œuf de pigeon. Certains

semblent s'enfoncer profondément au niveau du hile, et à la surface du lobe inférieur du poumon gauche on trouve, presque inclus dans le parenchyme un petit corps blanchâtre de la dimension d'un haricot, mollasse, de consistance fibreuse comme les ganglions et dont la coupe macroscopique ne rappelle en rien un tubercule caséeux. Dans le médiastin, autour de la trachée et dans l'espace inter-trachéo-bronchique, existent de grosses masses ganglionnaires, dont les éléments atteignent le volume d'une noix, respectivement et de consistance dure. Macroscopiquement à la coupe tous ont un caractère fibreux sans trace de ramollissement. Les poumons sont congestifs « sans lésion bacillaire visible ». La rate est volumineuse, adhérences considérables, poids 375 grammes. Le foie est presque normal. Le cœur est un peu gros et mou, les reins normaux. Les résultats d'une biopsie faite le 8 mars 1925 révèlent une tuberculose ganglionnaire manifeste.

Observation IX

(Pseudoleucémie tuberculeuse.
Due à l'obligeance du professeur Denéchau

Il s'agit d'un homme de 47 ans, M. D..., meunier, d'antécédents héréditaires bons. Personnellement il a eu la grippe en 1918, un érysipèle au régiment. Il avoue un certain degré d'éthylise, pas de maladies vénériennes. Il n'a qu'une fillette bien portante ; sa femme n'a pas fait de fausses couches.

Le début remonte à mars 1925, où il constate que son col le serre, et à gauche, dans la région sous mastoïdienne apparaissent des ganglions dont un plus volumineux qui rapidement augmente de volume, atteignant celui d'une noix. Ils sont indolores, la peau n'est pas adhérente, au début du moins. Il consulte à ce moment. Une biopsie est pratiquée par le docteur F., et la réponse est tuberculose ganglionnaire. La masse étant bien circonscrite, l'extirpation en est faite ; cette masse est grosse comme un poing d'adulte et un nouvel examen histologique donne le même diagnostic. L'opéré semble aller bien, lorsqu'en septembre des ganglions nouveaux apparaissent et une fistulette s'installe au niveau de l'opération.

Un traitement par les rayons ultra violets semble ne donner aucun résultat. Le malade s'affaiblit ; il a des troubles digestifs marqués par une inappétence, une vague gêne épigastrique. Il

n'a pas de toux, pas d'essoufflement. Il est adressé à la consultation du Dr D... le 23 janvier 1926. C'est alors un homme robuste, amaigri, portant une fistulette à la région sous-mastoïdienne gauche et des ganglions cervicaux gauches du volume d'une noix. Il en existe également dans les creux sus-claviculaire et l'aisselle gauche, du même volume. L'aine gauche en présente trois ou quatre agglomérés. La rate est nettement grosse et sentie facilement, mesurant 19 centimètres sur 10. Le foie est augmenté de volume, il atteint 19 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Les réflexes sont normaux, le cœur normal, la pression au Gallavardin 13/8, les urines normales.

Un examen de sang pratiqué le 28 janvier donne :

Hématies	5.859.000	
Leucocytes	6.510	
Polynucléaires neutrophiles	90	%
» éosinophiles		1
Myélocytes, lymphocytes et monos	6	
Grands mononucléaires	3	

Résistance globulaire normale

Réaction de Wassermann : négative

Dosage de l'urée, par litre : 0,45

Une radioscopie montre un sommet droit un peu voilé en son ensemble, avec sclérose hilaire accentuée des deux côtés et surtout au niveau des 6e et 7e espaces. Le poumon gauche a également un hile très accentué avec quelques ganglions. Le cul de sac droit s'ouvre un peu moins (ancienne pleurite). Le cul de sac gauche est normal. Le médiastin est fortement voilé en son tiers moyen et un peu en son tiers supérieur. Le cœur est un peu volumineux.

L'on met en œuvre un traitement radiothérapique, et le 2 mars, après trois séances, on constate une amélioration des ganglions axillaires et cervicaux gauches, mais les ganglions de l'aine gauche augmentent de volume. La voix est à ce moment bitonale, il existe une toux quinteuse, spasmodique, semblant liée à une compression médiastinale.

En résumé : évolution ganglionnaire progressive semblant avoir été exagérée par une intervention, tendant à se généraliser, gros foie et grosse rate. Deux examens histologiques ont démontré la nature tuberculeuse de ces ganglions.

Observation X

(Cancer ganglionnaire secondaire multilocalisé)

(Service de Clinique médicale 1920)

Mademoiselle C..., âgée de 67 ans, célibataire, est entrée dans le service le 22 mars 1920, pour œdème des membres inférieurs prédominant à droite, des ganglions axillaires gauches et sus-claviculaires droits. A un état de fatigue intense durant depuis 2 ou 3 mois. Réglée à 15 ans, non mariée, elle eut vers l'âge de 17 ans un enfant qui ne vécut que trois mois. Elle dit avoir été très forte toute sa vie. Ménopause à 50 ans.

Très bien portante jusqu'en 1920, elle commence à remarquer, au début de l'année, l'apparition d'un œdème accusé des pieds, gagnant les jambes et les cuisses à la fin de janvier. C'est un œdème dur et douloureux, ne disparaissant pas pendant la nuit, mais augmentant progressivement d'un jour à l'autre. La marche devient difficile et la malade doit cesser son travail de femme de ménage. En février, ces signes s'accentuent : l'œdème gagne la paroi abdominale, surtout à droite, atteint le sein droit qui devient gros comme une tête de fœtus brusquement, dans l'espace d'une nuit. La peau est blanche, luisante, douloureuse. Depuis, cet œdème a subi des fluctuations. Le coté gauche est revenu à peu près à la normale, mais le droit est pour ainsi dire d'aspect éléphantiasique. Des ganglions axillaires gauches, sus-claviculaires droits sont apparus peu à peu sans que la malade puisse indiquer exactement leur début. Leur apparition toutefois n'est liée à aucune cause inflammatoire visible.

A l'examen, la face est assez colorée. Le thorax, les membres supérieurs sont amaigris. La paroi abdominale est dure, notamment à droite de la ligne médiane, où elle est particulièrement épaissie et infiltrée. Cette infiltration persiste sur toute l'étendue du membre inférieur droit. A 15 centimètres au dessus de la rotule la mensuration accuse 13 centimètres de différence entre la circonférence de la cuisse droite et de la cuisse gauche. La peau est tendue, dure, sèche, donne l'aspect de la sclérodermie. Tiraillée et comme trop étroite, elle est douloureuse à la pression. A gauche, l'œdème n'existe plus à un degré aussi accusé. La grande lèvre droite est infiltrée et est le siège d'une macération malodorante.

L'appareil respiratoire est normal. L'appareil circulatoire, le

cœur est normal, les artères sont dures, en tuyau de pipe, et la pression est de 15,12. Le pouls bat à 84. Aucun trouble digestif.

Le palper abdominal ne relève rien d'intéressant, et est difficile en raison des réactions de défense excessives de la malade. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, et sont normales comme quantité. La malade présente en outre de l'impotence des membres inférieurs ; elle ne marche que soutenue par des aides, et encore la démarche est incertaine ; elle se présente donc comme une paraplégique. Néanmoins elle élève parfaitement ses membres inférieurs au-dessus du plan du lit. La sensibilité plantaire est normale, mais les rotuliens et achilléens sont abolis des deux côtés.

Au membre supérieur, ces réflexes tendineux et osseux sont abolis. Aux yeux : inégalité pupillaire, la pupille du côté gauche est plus petite qu'à droite ; le réflexe lumineux est décélé difficilement, mais persiste cependant. Pas de troubles de la sensibilité.

Des ganglions sont constatés dans l'aisselle gauche, où ils forment une masse confluente, de la grosseur d'un œuf de poule, aplati en une large surface bosselée. Rien dans l'aisselle droite et dans les aines.

Dans la région sus-claviculaire droite il existe une masse ganglionnaire dure, adhérente à la clavicule, et qui paraît descendre dans le thorax. On trouve en effet dans la région sous-claviculaire, en plus de la disparition des reliefs normaux, une légère submatite. L'auscultation ne décèle rien d'anormal. Le Wassermann est négatif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Un traitement d'épreuve antispécifique ne donne aucun résultat.

Le 4 avril, l'état est sensiblement stationnaire, mais en découvrant la malade on est surpris par l'odeur nauséabonde qui se dégage et que n'explique pas un simple suintement des plis inguinaux et des grandes lèvres. On pense alors à l'existence d'un néoplasme génital. De fait, au toucher vaginal, la paroi du vagin est le siège d'une infiltration exubérante, faite de noyaux multiples, les uns isolés, les autres confluents, en choux-fleur, à travers lesquels le doigt a peine à parvenir jusqu'au col, lui-même augmenté de volume, irrégulier et dur. Dès lors, tout s'éclaire : œdèmes, ganglions, phénomènes moteurs, inégalité pupillaire, tous ces signes relèvent d'une même cause initiale : un néoplasme génital méconnu dont la malade ne se plaignait pas.

Observation XI

(personnelle)

Le 13 janvier 1926, Mme V..., 44 ans, vient consulter, au centre anticancéreux, pour des ganglions cervicaux et de la dyspnée d'effort. On relève des antécédents tuberculeux importants dans sa famille. La mère de la malade est morte de tuberculose pulmonaire ; elle eut dix enfants, dont deux seraient morts tuberculeux. Dans le passé de la malade on ne trouve qu'une affction pulmonaire, à l'âge de douze ans, caractérisée par une douleur thoracique à droite assez tenace et une toux sèche. Depuis elle n'eut aucune maladie, se porte à merveille, n'est nullement fatiguée par les travaux des champs, et manifeste même une certaine tendance à l'embonpoint. Elle est réglée normalement. Mariée, elle eut deux enfants, pas de fausses couches. Le mari est bien portant.

En mars 1924 apparait, sur la face latérale gauche du cou, un petit ganglion, occupant la partie moyenne de la chaîne carotidienne. Il est indolore, mobile, de circonstance ferme mais non ligneuse. La malade n'y prête aucune attention pendant quelques mois ; puis, comme de petites masses de même nature apparaissent au voisinage, elle va consulter et semble avoir suivi à ce moment une médication iodée ou arsenicale. Le même état persiste. L'état général reste bon, mais elle se fatigue, dit-elle, plus facilement.

En août 1925 s'installe progressivement une dyspnée d'effort qui va persister et rester pour ainsi dire le symptôme fonctionnel dominant. Elle ne ressent aucun trouble cardiaque ou pulmonaire ; pas de toux, pas de palpitations, elle est uniquement essoufflée à la marche. Il y a trois mois, en octobre, les ganglions cervicaux deviennent plus apparents, plus saillants ; un ganglion apparaît dans la fosse sus-claviculaire gauche, cependant qu'à la région latérale droite du cou elle ressent une certaine gêne. Ses amis, à cette époque, lui font remarquer souvent qu'elle engraisse. De fait, les creux sus-claviculaires et l'espace sus-sternal s'effacent peu à peu, et le cou, indépendamment des masses ganglionnaires, prend un volume plus considérable.

Le 13 janvier 1926, à l'examen, c'est une personne de forte corpulence, au faciès légèrement sanguin. La face latérale gauche du cou est légèrement bosselée et l'exploration révèle l'existence de

quatre ou cinq ganglions cervicaux et d'un ganglion sus-claviculaire gauches. Ils répondent à la moitié inférieure de la chaîne carotidienne. Ils sont durs, indolores, mobiles sous la peau, mais semblent fixés aux plans profonds. L'un d'eux, le ganglion initial, le plus volumineux, atteint les dimensions d'une amande ; il est saillant et de consistance absolument ligneuse. A droite, la région symétrique ne révèle rien à première vue ; seule la palpation décèle une petite masse, roulant sous le doigt, mollasse. Partout ailleurs, aucune masse ganglionnaire n'est perçue. Les aisselles, les aines sont absolument indemnes. Le foie, la rate, les amygdales, le corps thyroïde ne paraissent pas augmentés de volume. L'abdomen est tendu ; il existe un météorisme léger ; pas d'ascite, pas de troubles fonctionnels du côté de l'appareil digestif.

La malade est dyspnéisante. Cette dyspnée, qui apparaît rapidement à la marche, disparaît aussi rapidement par le repos. Elle n'est pas bruyante et on ne voit pas de tirage susternal. En découvrant la malade, on remarque que le creux sus-claviculaire est effacé ; les espaces sus-claviculaires sont saillants au lieu d'être déprimés, d'une façon symétrique ; le cou présente le même aspect, mais à un degré moindre. Cet empâtement est de consistance mollasse et s'étend d'une façon générale à toute la partie du thorax située au dessus des seins, sans donner, en aucun point, le signe du godet. Les joues, le front sont également comme infiltrés, et la malade se plaint d'un larmoiement presque constant. Une salivation abondante l'oblige en outre à cracher fréquemment Un prur.it léger, fugace, serait ressenti le long du rachis, par courtes périodes, depuis quelques mois. Le diagnostic ne s'impose pas. Une biopsie pratiquée révèle qu'il s'agit d'un cancer thyroïdien latent se manifestant par un précoce engorgement ganglionnaire. La gêne respiratoire accusée, les phénomènes de salivation, de petites irradiations douloureuses sur la face latérale droite du cou étaient les seuls signes qui pouvaient mettre l'esprit en éveil.

CONCLUSIONS

1° Nous appelons lymphogranulomatose maligne, ou maladie de Hodgkin-Sternberg, une affection rigoureusement systématisée au tissu lymphatique, se localisant avec prédilection aux ganglions, et à évolution nettement maligne. Elle a été étiquetée encore adénie éosinophilique prurigène, lymphogranulome malin, etc... Sans être fréquente, elle n'est pas exceptionnelle, puisque nous pouvons en rapporter six observations inédites.

2° Cliniquement elle se traduit par : *a*) des adénopathies superficielles, dures, indolores, sans adhérences aux téguments et qui n'ont pas de tendance à la suppuration, par des ganglions profonds médiastinaux, rétro-péritonéaux, etc...; *b*) une splénomégalie moyenne; *c*) de la fièvre le plus souvent intermittente, pseudo-ondulante, mais pouvant être continue ou à grandes oscillation; *d*) du prurit moins constant, avec réactions cutanées variables; *e*) un syndrome hématologique très différent de celui des leucémies, marqué par une polynucléose neutrophile constante et une éosinophilie moins fréquente, mais de valeur réelle quand elle est constatée. Elle a atteint, dans deux de nos cas, les chiffres de 13 et de 18 %.

3° L'évolution est progressive, aboutissant en quatre ans au plus à une issue fatale. Elle est discontinue; elle procède, en effet, par poussées marquées par de nou-

velles localisations ganglionnaires, une recrudescence des ganglions précédemment atteints et une reprise du cycle fébrile. C'est à ce moment que l'on constatera le plus souvent du prurit et des modifications sanguines déjà indiquées. Dans leurs intervalles, tous ces accidents s'atténuent ou disparaissent. Seuls, les ganglions restent; ils finissent par comprimer ou envahier les tissus et organes voisins, provoquant des troubles variés.

4° Ces compressions et cet envahissement vont en s'accentuant jusqu'à la période finale. Au médiastin, elles provoquent des troubles pulmonaires ou cardiaques; à l'abdomen, comme dans un de nos cas, elles ont déterminé, par compression de la veine cave, un œdème considérable des membres inférieurs; dans un autre fait, au niveau de la base du cou, elles ont entraîné des névralgies brachiales intolérables et un curieux syndrôme de Claude Bernard-Horner. L'envahissement osseux lui-même n'est point exceptionnel : l'un de nos malades présenta un effondrement de la onzième dorsale, analogue radiologiquement à la métastase cancéreuse vertébrale la plus typique; il en résulta une paraplégie douloureuse rapidement complète. Cette généralisation entraîne une cachexie intense.

5° Le tableau clinique est loin d'être uniforme, et nous pouvons décrire des formes cliniques classées sous quatre types principaux : 1° selon la localisation, sur des masses ganglionnaires habituellement indemnes dans cette affection, à son début du moins; 2° selon que le processus envahit non plus le tissu ganglionnaire, mais les organes eux-mêmes : poumons, système nerveux, rate, etc...; 3°

selon la prédominance d'un symptôme ou au contraire l'absence d'un des signes cardinaux : fièvre, généralisation, etc... ; 4° selon, enfin, la modalité évolutive aigüe ou prolongée de la maladie. Certaines formes sont particulièrement intéressantes : les formes médiastinales, rétro-péritonéales, pleuro-pulmonaires, nerveuses, osseuses, spléniques, cutanées.

6° L'anatomie pathologique montre que les lésions sont toujours multiples, étendues et qu'elles intéressent non seulement les ganglions profonds ou superficiels, mais aussi les organes, notamment le poumon, le rachis, les muscles, etc. Elles se développent sur place ou par contiguité. Histologiquement le foyer lymphogranulomateux passe par trois étapes : une phase d'hyperplasie simple bénigne, de début avec polymorphisme cellulaire, une phase pseudo-néoplasique maligne caractérisée par l'apparition de grandes cellules atypiques à noyau bourgeonnant, décrites par Sternberg et qui portent son nom ; une phase fibreuse, expliquant les phénomènes de rémission.

Les lésions extraganglionnaires ont la même structure que celle des ganglions et présentent le même cycle. Elles se développent aux dépens des éléments dérivant du tissu mésenchymateux, lieu originel de l'hématopoïèse. La lymphogranulomatose est donc une maladie rigoureusement systématisée.

7° Au point de vue étiologie, c'est une maladie infectieuse à germe encore inconnu, survenant chez l'adulte de préférence, aux environs de la trentième année notamment. Par ses caractères agressifs, elle est voisine des lymphosarcomes dont elle est pourtant nettement diffé-

rente par son histologie. Elle constitue un fait de transition entre l'hyperplasie simple et la néoplasie.

8° Un diagnostic de probabilité peut être établi, croyons-nous, par les seules données cliniques : une adénopathie chronique, à évolution extensive, avec fièvre irrégulière, splénomégalie et prurit parfois, devra faire présumer une maladie de Hodgkin. Un examen de sang toujours pratiqué en sera confirmatif si l'on note une polynucléose neutrophile avec éosinophilie. Seule, pourtant, la biopsie permettra un diagnostic de certitude; elle sera effectuée aussi souvent que possible. Quant au diagnostic différenciel, il est à faire avec les leucémies, les leucémies aleucémiques, les lymphosarcomes, le cancer ganglionnaire secondaire et toutes les affections classées jadis sous les épithètes de pseudo-leucémie ou adénie de Trousseau. Deux affections restent pourtant voisines de la maladie de Hodgkin-Sternberg, c'est le mycosis fongoïde, qui présente de réelles analogies avec sa forme cutanée et la maladie de Gaucher rapprochée par quelques auteurs de sa forme splénique.

9° Le traitement consistera dans la radiothérapie profonde continue des mois et même des années. Les applications seront faites en des points multiples, même si l'affection semble localisée. L'on pourra lui associer des injections de sérum de malades traités par la radiothérapie et de l'arsenic par période. L'un de nos malades soumis à la radiothérapie, après dix-sept mois, a vu ses ganglions disparaître avec les compressions nerveuses qu'ils entraînaient, il a gagné 3 kilos 500 et peut reprendre son métier de peintre en bâtiments. Gilbert, de Ge-

nève, cite dix cas traités depuis quatre ans, dont sept sont encore vivants, alors que chez dix-huit malades cités par Lacronique et non soumis à la radiothérapie, la survie ne dépassa pas un an. Ce sont là des faits tout au moins encourageants. Par contre, il semble que toute tentative chirurgicale produise un coup de fouet sur les ganglions et doit être abandonnée.

Vu : Le Président de la thèse,
SERGENT

Vu : Le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie de la maladie de Hodgkin-Sternberg, lymphogranulomatose maligne, est considérable. Nous ne la reproduirons point ici intégraement ; on la trouvera en entier dans les ouvrages suivants :

FABIAN. .. **Die lymphogranulomatosis.** (Paltauf Sternberg). Sammelreferat (Centralblatt f. all. Path. 1911, t. XXII, p. 145).

KURT ZIEGLER. — **Die Hodgkinsche Krankheit.** Iena, 1911. (Monographie).

STERNBERG. — **Zeitschrift f. Heilk,** t. 19, 1898, Primarerkrankungen. Wiesbaden, 1905.

LACRONIQUE. — **Maladie de Hodgkin.** Thèse, Lyon, 1912-13.

GUGGENHEIM. — **De la lymphogranulomatose et de ses rapports avec les autres lésions systématisées de l'appareil hémapoïétique.** Thèse. Paris, 1912-13.

COMBY. — **Archives méd. des Enfants.** 1919, page 431. (Revue générale).

BERGER Louis — **Annales d'anatomie pathologique.** T. I, n° 2. Mars 1924, page 180. (Revue générale).

COLRAT. — **L'adénie éosinophilique prurigène.** Thèse. Lyon, 1920-21. (Bibliographie de 1912 à 1921).

PRIEUR. — **La maladie de Sternberg** (Maladie de Hodgkin). Thèse. **Paris, 1924.** (Bibliographie de 1919 à 1924).

Nous ne donnons que la liste des ouvrages récemment parus ou plus particulièrement consultés par nous.

AIKINS. — **Radiumthérapie de la lymphogranulomatose et de la leucémie.** « Amer Journ. of Roentand Rad. Ther. N. 11, Novembre 1923, page 853 ».

AZEVEDO (Antonio, Gonzalès de). — **Granulomatose maligne.** « Portugal médico ». Décembre 1924, n° 12. Analyse in Presse médicale 1925, Février. N° 11, page 22. R ; des Journaux.

BABONNEIX et POLLET. — **Soc. med. des Hôp. de Paris.** Séance du 23 octobre 1925. Lymphone tuberculeux.

BARNARD. — **L'examen microscopique des virus filtrants associés aux tumeurs malignes.** « The Lancet, CCIX, 18 juillet 1925, page 117.

BECLERE. — **Notes sur la participation du squelette dans la lymphogranulomatose.** « Bul. Soc. Med. Hôp. Paris », n° 23, page 261. « Bul. de la Soc. de Rad. Med. » n°' 111, page 140. « Presse médicale », juillet 1924.

BELOT et NAHAN. — **Lésions osseuses de la lymphogranulomamatose maligne.** « Bul. de la Soc. de rad. méd. » Mars 1925, N° 117, page 67.

BELOI et NAHAN. — **Lymphocytome et radiothérapie.** « Bul. de Soc. rad. méd. ». Juillet 1925, n° 7.

BERGER. — **Lésions osseuses de la lymph. malig.** « Annales d'anatomie pathologique ». Tome I, n° 2. Mars 1924. (Anat. path., page 185).

BERGER et WEIS. — **Lymphosarcome abdominal.** « Bul. Soc. Anat. » Paris, février 1923, n° 2. (Hyperplasie et néoplasie, page 192).

BUNTING et YATE. — **Corynébactérium Hodgkini.** « Jour. ann. méd. assoc. ». Volume 62, 1914, page 507.

CATSARA GEORGANTAS. — **Forme iléo-coecale.** Maladie de Hodgkin. V. A. 216, page 117.

CHAOUL et LANGE. — **Strahlenther.** B. D. XV, H. 5, 1923, page 620.

CEELEN. — **Tagg. Nordost** Véreinigg d. pathol. Gesel, 10 juin 1923. Rapports du granulome malin et du mycosis fongoïde.

CLEMENT (Robert) et CAYLA. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 14 mars 1925, page 706. **Forme médiastinale, lymph. avec épanchement.** (Cytologie).

DENNIEL. — **Contribution à l'étude clinique et anatomo-pathol. de la lymph.** Thèse. Paris, 1924.

DENÉCHAU et MOUSSEAU. — **Lymphogranulomatose maligne.** Arch. Med. Chir. de Province. Février 1926. N° 2, page 48. Mémoire orginal.

DARIER. — **Précis de dermatologie.** Le mycosis fongoïde, page 840. Lymphosarcomes, page 838. Les érythrodermies, page 128, 135.

JONG (de) et LOUET. — **Leucosarcomatose.** Arch. des M. du cœur et du sang. Juin 1924, page 321.

DOPTER, LEVY, JAUSION, GRANDCLAUDE. — **Lymph. et lymphosarcomatos.** (Bibliographie). Soc. med. des Hôp. Paris, 1925. N° 25, page 1084-1088.

FAVRE et COLRAT. — **Adénie eos. pr.** Paris Médical, février 1925, page 177.

GASTINEL, REILLY, POTEZ. — **Lymph.** Revue génér. Bul. Méd. Janvier 1923, n° 2 page 39.

GILBERT (Genève). — **Radiothérapie de la lymph.** Journ. de rad. Novembre 1925.

GILLET. — **Lymphog. Son traitement.** Thèse. Paris, 1924.

GRUMBACH. — **Etiologie de la maladie de Hodgkin** (batonnet granuleux). Revue méd. Suisse Romane. Avril 1924, page 219.

GYE (W.-E.). — **Etiologie des tumeurs malignes.** (Cancer infectieux des oiseaux). The Lancet, CCIX, 18 juillet 1925, page 109-117.

HARVIER. — **Pseudo-fièvre ondulante et lymphadénie.** Paris Médical. Août 1919.

HALIR, JAKSCH, WARTENHORST et GHON. — **Lymph. et anémie pernicieuse.** Med. clinik (Berlin, tome XXI, n° 14. Avril 25.

HUDELO, CAILLAU, MOUZON, OURY. — Presse méd. 22 août 1923 (cinq observations de lymph.).

JANOUCHE (Pologne). — **Deux cas de lymph. présentés par Policard.** Soc. med. des Hôp. de Lyon, 21 février 1924.

KAUFFMANN. — **Spez. pat. Anat.** Berlin-Leipzig, 1922, page 203.

KRITSCH, PACHINE, ISCHOUMADOW. — **Splénomégalie type Gaucher et lymph.** Bull. Soc. Anat. Paris, janvier 1925, page 24 à 31.

LAMBARDERIDES. — **La radiothérapie des sarcomes lymphoïdes.** Thèse, Paris, 1924.

LEGRAND. — **Splénomégalie dans Mal. de Hodgkin.** Revue médico-chir. des Hôp. de Lille. Mars 25.

LICHTENSTEIN. — **Tuberculose et Mal. de Hodgkin.** Frankfurt Zschr. f. Path., tome XXIV. 1921.

LORRAIN et RENDU. — **Mal. de Hodgkin et suppurations ganglionnaires.** Soct. Anat. Paris, décembre 1923, page 757.

LORTAT-JACOB, SCHMITTE et LERASLE. — **Essais de traitement par sérothérapie homologue dans la lymph.** Soc. méd. Hôp. Paris, 6 novembre 1925, page 177.

LOYGNE et CLARION. — **Lymph. à évolution aiguë.** Soc. méd. Hôp. Paris, 6 mars 1921.

LOZANO. — **Revista ibéro amer.** Madrid 1918. Relation entre Mal. de Hodgkin, de Banty, de Pajet, de Miculicz et le mycosis fongoïde.

LOUSTE, THIBAUT, VALLIERE et VIALEIX. — **Lésions osseuses lymph.** Soc. méd. Hôp. Paris, 1924. N° 18, page 761.

MUCH. — **Zschr f. Klin.** Med. 1914, fascicules 5 et 6 (forme granuleuse du bacille de Koch dans la lymph.).

MENETRIER et BERTRAND-FONTAINE. — **Granulomatose maligne médiastinale à début pleural.** Soc. med. Hôp. Paris, 18 janvier 1924. N° 2, page 45 à 55.

NANTA et CHATELLIER. — **Lésion cutanée initiale. Lymph.** Presse médicale 19 août 1925, page 1112.

NATHAN. — **La lymph. inguinale.** Presse médicale 1923, 14 juillet, page 616.

NEGRI et MIEREMET. — **Centr. f. Bakt.** Tome 68. 1913.

PALTAUF. — **Vers. d. Naturf. u. Arzte.** Königsberg, 19 septembre 1910 (Mycosis fongoïde, granulome).

PAPPENHEIM. — **Uber pseudo-leukémie** Archives fur Klin. Chir. 1903. Tome LXXI, n° 2.

PAUTRIER, BELOT, FERNET et DELORT. — **Soc. fran. dermat. et syph.** Février.

RAVAUT. — **Traitement de la lymph. par l'émétine.** Soc. méd. Hôp. Paris, 1921, n° 20.

RHEA et FALCONER. — **Arch. internat. méd.** Volume XV, 1915, page 438.

RIEUX. — **Précis de dermatologie. Les pseudoleucémies.**

SCHAUMANN. — **La lymph. bénigne.** Acta dermatologica, 1922, fascicule 4.

SCHLAGENAUFER. — **Forme intestinale, lymph.** V. A. 227.

SCHREINER et MATTICK. — **The Journ. of. cancer Research.** Tome 8. N° 4, décembre 1924, page 104. Radiathérapie de la lymph.

SCHREINER et MATTICK. — **American Journ. of R. and Radther.** XII, n° 2. Août 1924, page 133.

SICAND, COSTE, BELOT et GASTAUD. — **Le lymphogranulome vertébral.** Journal de radiologie. Août 1925, page 377.

SOUNET. — **Pseudo-leucémie syphilitique Lymph.** Thèse. Lyon. 1925.

SYMMERS. — **Signification clinique des lésions lymphogranulomateuses.** Journ. of Med. Sciences. Philadelphie, 1924. CLXVII, page 157.

TERPLAN et WALLESEN. — **Lymph. intestinale.** Münch. med. Vochenschrift. 16 novembre 1923.

THALHEIMER. — **Les origines du cancer.** Bulletin médical 1925, N° 33, page 913.

VON MULLERN et GROSSMANN. — **Beitrage zur Kentnis der Primärer Kr. der hématopoïétischen org. Ziegiers.** Beftrage, Tome LII, 1912, page 276.

WEIL. — **Opothérapie surrénale dans Mal. de Hodgkin.** Soc. méd. Hôp. Paris, 6 novembre 1925.

WEIL, ISCH-WALL, POLLET. — **La tuberculose dans les leucémies et la Mal. de Hodgkin.** Soc. méd. Hôp. Paris, 12 Février 1925. N° 5.

JOUVE & C^ie^, Imprimeurs-Éditeurs, 15, Rue Racine, PARIS. — I. M. L.